



**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CENTRO DE POSGRADO
POSGRADO DE MEDICINA INTERNA**

**FACTORES ASOCIADOS A FALLA RENAL AGUDA EN PACIENTES
MAYORES DE 40 AÑOS INGRESADOS EN EL HOSPITAL JOSÉ
CARRASCO ARTEAGA. CUENCA. 2017. ESTUDIO DE CASOS Y
CONTROLES.**

**TESIS PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA INTERNA**

AUTORA: Karla Tamara Rivera Arévalo CI: 1600502213

DIRECTORA: Dra. Sonia Catalina Rivera González CI: 0104235890

ASESOR: Dr. Jaime Rodrigo Morales Sanmartín CI: 0100881564

**CUENCA-ECUADOR
2018**

RESUMEN

Introducción: Falla renal aguda (FRA) constituye un problema de salud mundial. Las variaciones de su incidencia oscilan de 1% a 31% y la mortalidad de 28% a 82%. Estudiar los factores que la determinan es fundamental. El reconocimiento de estos factores, sobre todo los potencialmente reversibles pueden disminuir la frecuencia de FRA.

Objetivo: Determinar los factores asociados a FRA en pacientes mayores de 40 años ingresados en áreas clínicas y quirúrgicas del hospital José Carrasco Arteaga.

Método: Se realizó un estudio analítico de casos y controles. La muestra se constituyó en base a los siguientes criterios: Nivel de confianza del 95%, precisión del 5% y relación caso control C-C: 1-1. Los casos constituyeron pacientes con FRA, definida por presentar elevación de creatinina de 0.3mg/dl en 48 horas o incremento ≥ 1.5 de la creatinina basal (últimos 3 meses). Los controles son pacientes sin FRA. Se analizó los siguientes factores: enfermedad infecciosa, deshidratación, sepsis/shock séptico, enfermedad crítica, cirrosis, cardiopatía, diabetes mellitus, hipertensión arterial, cáncer, uropatía obstructiva, cirugía mayor, fármacos nefrotóxicos y medios de contraste. Para la prueba de hipótesis se utilizó el χ^2 , OR, IC 95%, valor de $p < 0.05$.

Resultados: Los factores asociados fueron: fármacos nefrotóxicos 73.6%($p=0.0020$), enfermedad infecciosa 56.3%($p=0.0021$), hipertensión arterial 55.6%($p=0.0182$), deshidratación 43.1%($p=0.0000$), cáncer 31.9%($p=0.0144$), enfermedad crítica 28.5%($p=0.0000$), diabetes mellitus 28.5%($p=0.0237$), cirugía mayor 18.1%($p=0.0226$), cirrosis 16.7%($p=0.0008$). No se encontró relaciones significativas con los factores: cardiopatía 23.6%($p=0.0714$), uropatía 22.2%($p=0.7732$), medios de contraste 4.2%($p=0.7495$).

PALABRAS CLAVES: LESION RENAL AGUDA, PIELONEFRITIS, NEUMONIA, DESHIDRATACION, SEPSIS, CHOQUE SEPTICO, ENFERMEDAD CRITICA, CIRROSIS HEPATICA, CARDIOPATIAS, DIABETES MELLITUS, HIPERTENSION, NEOPLASIAS, OBSTRUCCION URETERAL, CIRUGIA GENERAL, ANOMALIAS INDUCIDAS POR MEDICAMENTOS, COMBINACION DE MEDICAMENTOS, MEDIOS DE CONTRASTE.

ABSTRACT

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is a global health problem. The changes of its incidence range from 1 % to 31 % and the mortality of 28 % to 82 %. Studying the factors that determine it is fundamental. The recognition of these factors, especially the potentially reversible ones, can reduce the frequency of AKI.

Objective: To determine the factors associated with AKI in patients older than 40 years admitted to the clinical and surgical areas of the José Carrasco Arteaga Hospital.

Method: An analytical study of cases and controls was carried out. The sample was constituted based on the following criteria: 95% confidence level, precision of 5% and C-C control case relationship: 1-1. The cases constituted patients with AKI, defined for presenting elevation of creatinine elevation of 0.3mg / dl in 48 hours or increment ≥ 1.5 of baseline creatinine (last 3 months). The controls are patients without AKI. The following factors were analyzed: infectious disease, dehydration, sepsis / septic shock, critical illness, cirrhosis, heart disease, diabetes mellitus, hypertension, cancer, obstructive uropathy, major surgery, nephrotoxic drugs and contrast media. For the hypothesis test Chi², OR, 95% CI, p value <0.05 was used.

Results: The associated factors were: nephrotoxic drugs 73.6% (p = 0.0020), infectious disease 56.3% (p = 0.0021), hypertension 55.6% (p = 0.0182), dehydration 43.1% (p = 0.0000), cancer 31.9% (p = 0.0144), critical illness 28.5% (p = 0.0000), diabetes mellitus 28.5% (p = 0.0237), major surgery 18.1% (p = 0.0226), cirrhosis 16.7% (p = 0.0008). No significant relationships were found with the factors: heart disease 23.6% (p = 0.0714), uropathy 22.2% (p = 0.7732), contrast media 4.2% (p = 0.7495).

Keywords: ACUTE KIDNEY INJURY, PYELONEPHRITIS, PNEUMONIA, DEHYDRATION, SEPSIS, SEPTIC SHOCK, CRITICAL ILLNESS, LIVER CIRRHOSIS, HEART DISEASE, DIABETES MELLITUS, HYPERTENSION, NEOPLASMS, URETERAL OBSTRUCTION, GENERAL SURGERY, DRUG-INDUCED ABNORMALITIES, COMBINATION OF MEDICATIONS, CONTRAST MEDIA.



ÍNDICE

RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	3
1. INTRODUCCIÓN	10
1.1 Antecedentes.....	10
1.2 El problema.....	10
1.3 Justificación	12
2. MARCO TEÓRICO	14
2.1 Historia	14
2.2 Definición y clasificación	15
2.3 Biomarcadores:.....	16
2.3 Etiopatogénesis	17
2.4 Factores asociados.....	18
3. OBJETIVOS.....	31
3.1 Objetivo general.....	31
3.2 Objetivos específicos	31
4. HIPÓTESIS	31
5. DISEÑO METODOLÓGICO.....	32
5.1 Tipo de estudio:	32
5.2 Tiempo de estudio:	32
5.3 Área de estudio:.....	32
5.4 Población de estudio:.....	32
5.5 Métodos, técnicas e instrumentos.	34
5.6 Procedimientos:	34
5.7 Variables en estudio	36
5.8 Procesamiento y análisis de datos	37
5.9 Consideraciones éticas	37
6. RESULTADOS Y ANÁLISIS	38
6.2 CARACTERISTICAS ESPECÍFICAS DE LOS CASOS.....	40
6.3 FACTORES ASOCIADOS A FALLA RENAL AGUDA	43
7. DISCUSIÓN.....	49
8. CONCLUSIONES	56
9. RECOMENDACIONES.....	57
10. ANEXOS:	59
10.1 FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	59
10.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO:	62
10.3 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES EJECUTADO.....	65



10.4 RECURSOS	66
10.5 PRESUPUESTO	66
10.6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67



Licencia y autorización para publicación en el repositorio institucional

Karla Tamara Rivera Arévalo, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales de la Tesis **"FACTORES ASOCIADOS A FALLA RENAL AGUDA EN PACIENTES MAYORES DE 40 AÑOS INGRESADOS EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA. CUENCA. 2017. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES."**, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fine estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de esta Tesis en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 13 de junio del 2018

Karla Tamara Rivera Arévalo
CI: 1600502213



CLÁUSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Yo Karla Tamara Rivera Arévalo, autora de la Tesis **“FACTORES ASOCIADOS A FALLA RENAL AGUDA EN PACIENTES MAYORES DE 40 AÑOS INGRESADOS EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA. CUENCA. 2017. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES”**, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 13 de junio del 2018

Karla Tamara Rivera Arévalo
CI: 1600502213



DEDICATORIA

Para la niña de mis ojos, mi hermana.

Karla



AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres, mis hermanos y toda mi familia por el constante apoyo, han sido parte fundamental en mi formación como persona y como profesional. Al primer y último paciente que abordé en el curso de esta carrera, quienes fueron los principales motores de búsqueda y los mejores maestros que pude tener.

A mi compañero de victorias y fracasos, por su incansable apoyo y motivación. De manera especial gracias a la Dra. Catalina Rivera, Directora de mi trabajo de investigación y el Dr. Jaime Morales Asesor del mismo, por el tiempo y paciencia que dedicaron impartíendome sus conocimientos.

Karla Rivera

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes

La falla renal aguda (FRA), anteriormente llamada insuficiencia renal aguda¹, es un trastorno común, grave y pobremente reconocido, afecta cerca del 18% de todos los pacientes hospitalizados², con importantes repercusiones sobre la morbilidad y por tanto en los costos de la atención médica.

En 2012 el grupo KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), definió y validó la FRA según los siguientes criterios: aumento en el valor de creatinina sérica de 0.3 mg/dl o más en 48 horas, elevación de 1.5 veces el valor basal dentro de los últimos 7 días o ritmo diurético menor a 0.5ml/kg/h por 6 horas³.

Estudios epidemiológicos recientes demostraron un importante incremento en la mortalidad asociada a la falla renal aguda, incluso con elevaciones leves de creatinina sérica y especialmente cuando se requiere terapia sustitutiva renal⁴,⁵. De igual forma se estableció claramente la relación entre FRA y la presentación de ERC de novo o la progresión a etapas terminales de una enfermedad ya conocida⁶,⁷. Ponce et al.⁸ (Brasí.2016) en un estudio prospectivo que evaluó el resultado a largo plazo de los pacientes con FRA AKIN 3, encontró que hasta un 43.5% de los pacientes evolucionó a ERC y 5.3% requirió diálisis permanente.

1.2 El problema

La FRA constituye un problema de salud mundial. Las variaciones de su incidencia oscilan entre 1% a 31%, con prolongación de la estancia hospitalaria hasta 3.5 veces y mortalidad asociada de 28% a 82% según su escenario clínico⁹.

En 2013, un metaanálisis que analizó 154 estudios (n= 3'585.911) la mayoría en el medio hospitalario (principalmente en Norteamérica, Europa y Asia Oriental) y cuyos autores redefinieron a los pacientes con FRA según los criterios KDIGO o equivalente a estos, reportó una tasa de incidencia del 21.6% (IC95% 19.3-24) y mortalidad de 23.9% en adultos (IC95% 22.1-25.7)¹⁰. Bedford et al.¹¹ (Reino Unido.2014) describe el desarrollo de FRA en un

período de 6 meses de 15.325 pmp/año (pacientes por millón al año) utilizando los criterios AKIN, con un aumento en la mortalidad a corto y largo plazo directamente proporcional al grado de severidad de ésta (mortalidad intrahospitalaria de 8.1%, 25.6% y 33.3% en los pacientes AKIN 1, 2 y 3 respectivamente).

La incidencia informada de FRA se limita a estudios de grandes hospitales universitarios en países desarrollados, pero su reconocimiento estadístico en países en desarrollo no está documentado, es evidente la disparidad entre las causas relacionadas a FRA en los países desarrollados y en los de bajos o medianos recursos económicos en los cuales las enfermedades infecciosas/tropicales que producen deshidratación aún son importantes causas de mortalidad^{12, 13}. En América Latina la incidencia de FRA es desconocida, se presume que ésta superaría 1'250.000 a 9'375.000 de personas por año, de las cuales de 333.125 a 2'498.437 requerirán algún tipo de terapia de reemplazo renal. Las tasas de mortalidad calculadas son comparables a la mortalidad por enfermedades transmisibles, cardiopatía isquémica, diabetes y enfermedad cerebro vascular y superior a la mortalidad por accidentes de tránsito¹⁴.

Los pocos reportes Latinoamericanos han incluido poblaciones seleccionadas, específicamente pacientes críticos/gravemente enfermos (UCI-unidad de cuidados intensivos) en quienes la gravedad del estado general es proporcional al grado de falla renal, excluyendo a los pacientes en etapas iniciales y sesgando la incidencia real de esta entidad. Los datos publicados por la Sociedad Nefrológica Argentina (SAN) declaran la alta frecuencia de FRA en nuestros países y la describen como la real epidemia de la nefrología actual aun sobre la ERC¹⁵.

Su repercusión económica es notable, se asocia con el aumento hasta el doble de los gastos hospitalarios, independientemente de otros factores. En Inglaterra se estima que el costo anual de la atención hospitalaria relacionada con FRA es de \$1.72 billones, siendo mayor a los gastos combinados por cáncer de mama, pulmón y piel¹⁶.

En el 2009 los alarmantes informes de la NCEPOD (National Enquiry into Patient Outcome and Death- Reino Unido) generaron la atención crítica en el abordaje de la enfermedad renal aguda hasta entonces muy subestimada. Los reportes señalaban que solo el 50% de los pacientes con FRA habrían recibido un manejo adecuado, los principales problemas se establecieron por el desconocimiento de los factores de riesgo, retraso diagnóstico y derivación tardía a una unidad de mayor complejidad¹⁷.

Con estos antecedentes se plantea la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los factores asociados a Falla Renal Aguda en pacientes mayores de 40 años ingresados en las áreas clínicas y quirúrgicas del hospital José Carrasco Arteaga, entre enero y diciembre de 2017?

1.3 Justificación

El aumento de la incidencia, implicaciones sobre la morbi-mortalidad general y el impacto económico que genera, convierten a la FRA en un problema de salud pública de vital interés. Además, es parte de las prioridades de investigación del posgrado de medicina interna de la Facultad de Ciencias Médicas.

En contraparte al señalado incremento de su incidencia, las estrategias diagnósticas y terapéuticas aún son pobres¹⁶, es por tal motivo fundamental la prevención primaria, secundaria y manejo de complicaciones de forma eficaz.

La encuesta realizada por el comité de Nefropatía Mesoamericana de la SLANH (Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión, Asociación Civil) y en la que participaron 246 unidades de 14 países, reveló en el 2014 información sobre la infraestructura, recursos humanos y el quipo disponible para RRT (Terapia de Reemplazo Renal) en pacientes con FRA; la mayoría de las unidades (n=185) contaba con 5 o menos máquinas de RRT y sólo 10 unidades tenían más de 10 máquinas¹⁸. Información que evidenció las dificultades en el manejo de la enfermedad renal y con respecto a nuestro tema el abordaje terapéutico de la FRA grave.

La tendencia actual enfocada en la prevención primaria, hace indispensable el desarrollo y validación de herramientas de apoyo para el reconocimiento de los



pacientes en riesgo y su manejo adecuado. Es así como se han generado notables iniciativas como el de la Sociedad Internacional de Nefrología (ISN) que propone un plan ambicioso para eliminar todas las muertes prevenibles por FRA para el 2025. La estrategia planteada se basa en las 5-R: evaluar Riesgos, Reconocimiento, Respuesta, soporte Renal y Rehabilitación¹³.

Al igual que otros países Latinoamericanos, en Ecuador existen pocas publicaciones sobre FRA, su incidencia y los factores asociados no están estudiados fuera de UCI. Es por esto que proponemos estudiar los factores asociados a FRA en nuestra población, estamos seguros que aportaremos información clave para su uso diario en la práctica clínica, además de servir como base para nuevos estudios y en el desarrollo de escalas de riesgo.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Historia

Los primeros episodios de falla renal se reportaron durante la primera guerra mundial, cuando soldados que habían presentado estado de choque y/o lesión muscular por aplastamiento extenso evolucionaron con anuria y fallecieron. En 1941 Bywaters y Beall determinaron clínicamente la insuficiencia renal aguda o “síndrome de machacamiento o aplastamiento” durante la atención de víctimas de los bombardeos en Londres. En la década de los 50 ya se describió la relación de FRA con múltiples trastornos clínicos, alteraciones circulatorias o sustancias “nefrotóxicas”¹⁹.

Durante el siglo 20 no existía una definición ampliamente aceptada para la FRA, describiéndose más de 30 definiciones distintas que profundizaron el desconocimiento de su incidencia e implicancia clínica. No fue hasta el 2002 cuando se aceptó una definición común, los criterios RIFLE (Risk- riesgo, Injury-daño, Failure-fallo, Loss-pérdida prolongada de la función renal, End- fin irreversible de la función renal) descritos en la 2ª conferencia de consenso de la ADQI (Adequate Dialysis Quality Initiative) que incluyó cambios en la producción de orina, valores de creatinina sérica y deterioro de la TFG (Tasa de Filtrado Glomerular). Las dificultades en la aplicación a todos los pacientes en especial en enfermedad renal preexistente motivaron a la búsqueda de nuevas alternativas, por lo que en el 2005 el grupo AKIN (Acute Kidney Injury Network) propuso una modificación que incluyó pequeños incrementos en la creatinina (0.3 mg/dl o mayor) en un corto período de tiempo (48 horas o menos) manteniendo los criterios sobre los valores de creatinina y diuresis, pero descartando la utilización de la TFG. Finalmente, en un esfuerzo por armonizar los criterios RIFLE y AKIN el grupo KDIGO propuso en el 2007 una versión unificada de estos y validada en 2012¹¹. La búsqueda de criterios que sean fácilmente aplicables a todos los grupos poblacionales y que predigan con un alto grado de certeza la falla renal aún no ha terminado, se reconoce que los acápites propuestos por la KDIGO no son 100% específicos (diuresis/creatinina) por lo que se esperan aún nuevos consensos al respecto.

2.2 Definición y clasificación

La Falla Renal Aguda (FRA), un síndrome que responde a múltiples causas, caracterizado por una súbita pérdida de la función renal (horas a días) que resulta en la incapacidad del riñón de excretar productos nitrogenados y mantener el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base¹⁵. A pesar de los esfuerzos para estandarizar la definición y clasificación de FRA aún existen inconsistencias en la aplicación general.

El grupo KDIGO, validó en 2012 la definición de FRA según uno de los criterios: aumento de la creatinina $\geq 0.3\text{mg/dl}$ en 48 horas; elevación de la creatinina ≥ 1.5 veces de su valor basal en 7 días; disminución del ritmo diurético a $\leq 0.5\text{ml/kg/h}$ por 6 horas.³

Si bien la introducción de una definición dinámica basada en cambios en los niveles de creatinina sérica y la producción de orina ha generado una serie de controversias, reconocemos que la guía KDIGO establece claramente que la FRA es un diagnóstico clínico, fundamentada en el juicio clínico y cuyos criterios han sido validados en numerosos estudios²⁰. La utilidad del valor de creatinina sérica y la producción de orina nunca será absoluta y deben interpretarse bajo la pericia clínica adecuada.

Para definir la falla renal como aguda al no contar con un valor de creatinina basal, la guía KDIGO-2012 recomienda utilizar el cálculo de TFG mayor a 75ml/min/1.73m^2 SC obtenido por la fórmula de MDRD³. Se toma en cuenta lo sugerido por algunos autores, el valor de creatinina más bajo en los últimos 3 meses¹⁵, aunque existen estudios que describen que incluso una línea de base más antigua (1 año) podría ser útil²⁰. El objetivo, es excluir a los pacientes con posible ERC no diagnosticada, al utilizar el valor de creatininemia de los últimos 3 meses^{6, 20}.

La evidencia señala la relación directamente proporcional entre el grado de severidad de FRA con la necesidad de terapia de reemplazo renal y muerte^{4, 5}, de igual forma se ha descrito su asociación con el desarrollo de enfermedad renal crónica y cardiovascular y sobre la mortalidad incluso una vez recuperada la función renal⁷.

En la siguiente tabla se describe la estratificación propuesta por el grupo KDIGO en el 2012.

Tabla 1. CLASIFICACION KDIGO

Estadio	Creatinina	Diuresis
AKIN		
Estadio 1	Incremento $\geq 0.3\text{mg/dl}$ o incremento $\geq 1.5\text{-}1.9$ del basal.	$< 0.5\text{ml/kg/h}$ por 6 horas
Estadio 2	Incremento $> 2\text{-}2.9$ del basal	$< 0.5\text{ml/kg/h}$ por 12 horas
Estadio 3	Incrementos ≥ 3 del basal o creatinina $> 4\text{mg/dl}$ o necesidad de terapia sustitutiva renal.	$< 0.3\text{ml/kg/h}$ por > 24 horas o anuria por 12 horas

Tomado de: GUÍAS KDIGO³.

2.3 Biomarcadores:

La creatinina, es reconocida como biomarcador diagnóstico de enfermedad renal, pero siempre debe interpretarse bajo razonamiento clínico. Las principales limitaciones reconocidas son: primero, retardo en la elevación del valor de creatinina a pesar de presentar una marcada disminución del filtrado glomerular al inicio de un proceso agudo (aumento de la vida media de 4 a 24-72 horas con la caída de la TFG y por tanto llega al valor real entre 24-36 h después del daño renal definitivo); segundo, se han descrito condiciones renales agudas o crónicas que no presentan elevación de creatinina justificadas por el concepto de reserva renal (la elevación de la creatinina supone una pérdida del 50% de su función); tercero, se reconocen múltiples factores extra-renales que condicionan la concentración sérica de creatinina (edad, sexo, raza, masa muscular, estado de hidratación, dieta, fármacos)²¹.

En este contexto múltiples investigaciones ha buscado encontrar un “marcador ideal”. Los resultados publicados son alentadores, su uso ha permitido detectar discretos cambios en la función renal antes de la elevación de la creatinina y en algunos casos orientación etiológica²². La revisión realizada en la 10ma Conferencia ADQI propone distinguir a los biomarcadores como: los que representan alteraciones en la función renal (Ej. creatinina sérica, cistatina C, producción de orina) y los que reflejan daño renal (Ej. KIM-1, NGAL, L-FABP,

IL-18, etc.). Se concluye con la recomendación de utilizar ambos biomarcadores (alteración de la función y daño) en conjunto con los marcadores tradicionales para una mejor caracterización y definición de FRA²³.

2.3 Etiopatogénesis

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de FRA son diversos y complejos, hasta la actualidad no existe un modelo único que explique todos los eventos involucrados. Tradicionalmente se han clasificado como: pre-renales, renal/intrínseca y pos-renal. Las alteraciones pre-renales y pos-renales son inicialmente procesos funcionales que de corregirse se invierten rápidamente, evitando cualquier daño residual. Contrariamente, las alteraciones renales o intrínsecas corresponden daños estructurales²⁴.

Entre los mencionados, la FRA pre-renal es la más frecuente, producida por alteraciones hemodinámicas, sin daño estructural renal y por tanto reversible inicialmente. Se produce por déficit absoluto o relativo de fluidos (como vómitos, diarreas, menor débito cardíaco en insuficiencia cardíaca o hipertensión pulmonar), vasodilatación periférica o vasoconstricción renal²⁵.

La FRA renal o intrínseca involucra al parénquima, presenta compromiso tubular, intersticial, glomerular o vascular. Con mayor frecuencia el daño es tubular, ocasionando necrosis tubular aguda (NTA), daño histopatológico de origen isquémico- tóxico.

La FRA pos-renal, comprende aproximadamente el 5% de los casos. Es consecuencia de una obstrucción aguda al flujo urinario, por causas extrínsecas o intrínsecas, que generan aumento de presión en el tramo proximal y compensatoriamente una progresiva dilatación ureteral en búsqueda de reducir la diferencia de presiones entre el uréter en estado de contracción y reposo, pero ocasionando una coaptación inadecuada de la pared ureteral y una peristalsis ureteral inefectiva. Este mismo aumento de presión, induce la liberación de mediadores pro-inflamatorios, dilatación tubular y apoptosis de túbulos renales, que contribuyen a la lesión²⁶.

2.4 Factores asociados

La FRA se ha identificado como marcador de gravedad en cualquier proceso patológico, de tal forma que el reconocimiento temprano de los factores asociados a su desarrollo y su prevención potencial debe formar parte del abordaje inicial.

Los principales factores involucrados son:

1. Edad:

Aunque el proceso de envejecimiento per se no causa enfermedad renal, los cambios fisiológicos que sufre el riñón combinado con el impacto acumulativo de los factores de riesgo asociados a la edad, predisponen a la patología renal²⁷. Estudios varían sobre corte de edad en el cual hay más predisposición a FRA. Roberts et al.²⁸ identificaron a los pacientes mayores de 65 años como el grupo de mayor riesgo, en relación a los menores a ellos ($p < 0.00001$).

Kane-Gill et al.²⁹ (Norteamérica.2015) en un análisis de cohorte retrospectivo que estudió los factores de riesgo de FRA en adultos mayores con enfermedad crítica concluyó que la probabilidad de presentar FRA aumenta con la edad, aunque es más difícil cuantificar el riesgo en estos pacientes por la disminución en la sensibilidad de las variables utilizadas (comorbilidades), su análisis reportó que el 62.9% de pacientes mayores de 55 años presentaron FRA.

2. Enfermedades infecciosas agudas:

En el curso de infecciones asociadas o no a sepsis y/o disfunción orgánica múltiple está plenamente descrito el desarrollo de FRA. Se reconoce a la respuesta inflamatoria sistémica propia de la infección como mecanismo directo de FRA. Los riñones son particularmente sensibles al daño inducido por mediadores, como IL6, IL1 y el FNT- α , que sumado al daño endotelial y activación de la cascada de coagulación son los principales promotores de la disfunción renal³⁰.

Los cuadros infecciosos sin sepsis grave se presentaron en un 32% de los pacientes con FRA ($n=4018$), en un estudio transversal multinacional del grupo

ISN, el 36% de estos pacientes procedían de países de bajos y medianos ingresos³¹.

Un estudio observacional, multicéntrico (28 hospitales-Norteamérica) realizado con 1836 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad describió la incidencia de FRA de 34%, con mayor mortalidad a corto y largo plazo (1 año) en relación a los pacientes que no desarrollaron FRA (11 vs 1.3% mortalidad intrahospitalaria, 24 vs 9.8% a 90 días y 36.3 vs 20.1% al año, $p < 0.001$ en todos los casos)³².

Álvarez et al.³³ (Argentina.2017) en un estudio observacional de cohorte retrospectivo con casos y controles en pacientes diagnosticados con neumonía adquirida en la comunidad encontró que 42.8% de los pacientes se complicaron con FRA, el riesgo de muerte fue mayor en este grupo que en los que no tenían FRA ($p = 0.0382$).

Un estudio prospectivo de cohortes (África.2018) que utilizó los criterios KDIGO para la definición de FRA en pacientes mayores de 65 años (hospitalizados en el Servicio de Medicina interna), definió como principal factor causal a las infecciones (sin precisar el tipo), con una incidencia del 46% en el grupo de pacientes que falleció y del 47.4% en el grupo que evolucionó favorablemente, pero no se demostró diferencia significativa entre estos ($OR = 0.9$, IC95% 0.6-1.4, $p = 0.52$)³⁴.

3. Deshidratación moderada/grave:

La deshidratación determina aproximadamente el 70% de FRA de la comunidad y el 40% de intrahospitalarias³⁵. Siendo ésta una causa común y potencialmente reversible de FRA en países en desarrollo. La reducción del volumen efectivo y la hipoxia secundaria a cuadros de deshidratación en el contexto de cualquier patología desencadenan una serie de mecanismos, en su inicio con un objetivo compensador, pero de no corregirse los factores agresores o según la intensidad de estos generarán una lesión renal establecida. Las poblaciones más susceptibles son las edades extremas¹².

En Finlandia-2013, un estudio observacional, multicéntrico, que estudió las variables hemodinámicas y la progresión de FRA en pacientes críticos, reportó

una mayor incidencia de hipovolemia en pacientes que presentaron FRA (51.7%), siendo esta diferencia significativa ($p=0.002$)³⁶.

En el 2016, se publican los datos recolectados por el grupo de trabajo de la ISN siguiendo la iniciativa 0 by 25, que determinó como segunda causa de FRA (después de la hipotensión) a la deshidratación (38%= 1536 pacientes) y la primera causas en los países con medianos ingresos³¹.

4. Sepsis/Shock Séptico:

La fisiopatogenia de FRA-séptica es multifactorial. Se postula que la sepsis genera una circulación hiperdinámica con alteración del flujo sanguíneo, disminuyendo rápidamente la TFG, pero sin llegar al rango isquémico necesariamente. Los mecanismos desencadenados son complejos, se presenta una respuesta inflamatoria con disfunción microvascular que aumenta el estrés oxidativo y fortalece la lesión a través de la secreción de citocinas por las células tubulares³⁵. En cuanto a los estados de shock se suman los mecanismos resultantes de la hipotensión, isquémicos-hipóxicos similares a los ya señalados en episodios de hipovolemia-deshidratación además de los efectos secundarios de los fármacos requeridos.

El ensayo FINNAKI³⁶ (Finlandia.2013) observacional, prospectivo y multicéntrico encontró una incidencia de 36.2% de FRA en pacientes con sepsis grave y demostró la relación de los episodios de hipotensión ($TAM \leq 73\text{mmHg}$) con la progresión de FRA.

El resultado de un estudio de casos y controles (Perú.2016) determinó como factor pronóstico de mortalidad a la FRA en pacientes con sepsis severa con un $OR=2.27$, $IC95\% 1.34-5.06$, $p<0.05$ ³⁷.

Tejera et al.³⁸ (Uruguay. 2017) en un estudio de cohorte y seguimiento en pacientes críticos para identificar la epidemiología de FRA y ERC en pacientes críticos, demostró que la FRA era 6 veces más frecuente en pacientes con sepsis grave, con diferencia significativa ($OR=7.79$, $IC95\% 2.02-29.97$, $p=0.003$).

Suh et al.³⁹ (Corea del Sur.2013) en un estudio transversal retrospectivo que incluyó a 992 pacientes con diagnóstico de sepsis grave encontró que el 57.7%

de ellos desarrolló FRA y la mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en pacientes con FRA ($p < 0.001$).

5. Enfermedad crítica:

La enfermedad crítica está definida por toda alteración del estado de salud, que produce una profunda inestabilidad hemodinámica y disfunción orgánica múltiple, independientemente de las causas que lo desencadenan. Existen varios sistemas de valoración pronóstica, entre las más difundidas score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) con puntuaciones mayores a 15 correspondientes al grupo IV con mortalidad asociada de 36.7% ⁴⁰.

El estudio prospectivo AKI-EPI⁴¹ (Reino Unido.2015), internacional de corte transversal realizado en 97 centros de cuidados intensivos reveló una incidencia de FRA en más del 50% de los pacientes (57.3%= 1802 pacientes) y un aumento en la mortalidad relacionada con el grado de severidad de FRA según criterios AKIN, se encontró diferencia significativa solo para las etapas 2 y 3 (AKIN 1; $p = 0,109$, AKIN 2; $p = 0,005$, AKIN 3; $p < 0.001$).

Un estudio observacional prospectivo multicéntrico, realizado en un total de 627 pacientes críticos (Argentina.2014) reportó una tasa de incidencia de 51.8% de FRA y una mortalidad de 44.6% ⁴².

Landázuri⁴³ (Ecuador.2015), en un estudio descriptivo, retrospectivo, que incluyó una muestra de 315 pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos describió que 30.8% desarrolló FRA y el 49.5% de ellos falleció.

6. Cirrosis hepática:

En el proceso evolutivo de la enfermedad cirrótica las complicaciones renales son prácticamente inevitables. La presencia de hipertensión portal-ascitis se propone como principal promotor de FRA, siendo común el aumento de infecciones sobreañadidas, sangrado digestivo y necesidad de terapia diurética⁴⁴.

Se estima que entre el 25 a 50% de los pacientes con cirrosis admitidos en el hospital con descompensaciones agudas pueden presentar FRA⁴⁵ y ser este evento un fuerte predictor de mortalidad a corto y largo plazo⁴⁶. La incidencia real de FRA en cirrosis es variable, principalmente por la diversidad de criterios diagnósticos utilizados, el Club Internacional de Ascitis (IAC) recomienda el uso de criterios KDIGO con ciertas modificaciones, al reconocer la variabilidad de la creatinina como biomarcador en pacientes de este grupo⁴⁷.

Un estudio prospectivo (Norteamérica.2017) que incluyó 653 cirróticos reportó una incidencia de FRA del 47%, pacientes con valores de creatinina más alta tenían mayor riesgo ($p < 0.001$)⁴⁸.

La mortalidad de los pacientes con cirrosis tiene una relación directamente proporcional a la gravedad de FRA y la severidad de la cirrosis⁴⁹. Biyik et al.⁵⁰ (Turquía.2016), en un estudio retrospectivo en pacientes cirróticos, demostró una incidencia general de FRA del 39% y mortalidad hospitalaria general del 15,5%. El análisis multivariado demostró que la FRA fue un factor independiente asociado significativamente con la mortalidad (OR=9.1, IC95% 2.89-29.1, $p < 0,001$).

Tsien et al.⁵¹ (Norteamérica.2013) reportó durante el seguimiento de aproximadamente 14 meses en 90 pacientes cirróticos la incidencia promedio de 1.67 episodios de FRA por paciente.

Un estudio descriptivo observacional de cohorte (Colombia.2017) en pacientes cirróticos adultos ingresados en un hospital de tercer nivel describió que un 34.6% de los pacientes tenían algún grado de FRA y la mortalidad asociada fue de 5.3%⁵².

7. Cardiopatías Agudas/Crónicas:

Los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo de FRA en pacientes con enfermedad cardiovascular son complejos y no totalmente entendidos, se reconoce que la enfermedad cardíaca aguda o crónica puede influir en el empeoramiento de la función renal y es común la coexistencia de las dos enfermedades. Un desequilibrio del estado hemodinámico, activación neuro-hormonal, respuesta inflamatoria, daño tubular intrínseco y la

responsabilidad de las intervenciones terapéuticas (fármacos, estudios contrastados) han sido postulados⁵³.

En un metaanálisis actualizado que incluyó 28 estudios (n 49.890 pacientes) el empeoramiento de la función renal se presentó en el 23% y se demostró su asociación con resultados desfavorables (OR=1.81, IC95% 1.55-2.12, $p<0.001$)⁵⁴.

Meza et al.⁵⁵ (México.2018), describieron FRA en un 53.7% de pacientes ingresados por un episodio de insuficiencia cardíaca, la presencia de enfermedad renal preexistente aumentó 17 veces el riesgo de forma significativa (OR=18, IC95% 2.6-102.2, $p<0.01$).

La FRA es un predictor bien reconocido de la morbilidad y mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica⁵⁶.

Un metaanálisis (Nueva Zelanda.2018) de 36 estudios que incluyó a 100.476 pacientes con SCA (Síndrome coronario agudo), informó una incidencia de 15.8% de FRA y un aumento de más del doble en la mortalidad temprana y el triple en la tardía⁵⁷.

8. Diabetes Mellitus (DM):

Se ha descrito una importante interacción entre la diabetes y la ERC, peor pronóstico y mayor riesgo de requerir terapia sustitutiva⁴. En los pacientes con FRA el rol de la DM es diferente, siendo reconocido como factor de mayor susceptibilidad para el desarrollo y perpetuación del daño renal en este grupo de pacientes. Comúnmente la severidad y recidiva de infecciones (por integridad del sistema inmune), uso de nefrotóxicos (antibióticos, hipoglucemiantes), enfermedad renal crónica no reconocida (estadios iniciales con TFG normal), son factores involucrados en el desarrollo de FRA en pacientes diabéticos.

Roberts et al.²⁸ (Reino Unido.2015) identificó una relación entre FRA y diabetes mellitus de un 27%, pero no se encontró diferencia significativa. La asociación con otros factores de riesgo, en especial en edades avanzadas si demostró diferencias significativas (<65 años AKI-R 1.03 ± 1.4 versus ≥ 65 años 2.8 ± 2.0 , $p<0.00001$).

Girman et al.⁵⁸ (Reino Unido.2012) reportó que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tenían 7 veces más probabilidades de tener FRA que los pacientes sin la enfermedad (198 frente a 27/100.000 personas-IC95% 7.4-8.7).

Goh et al.⁵⁹ (Malasia.2017) encontró que los pacientes diabéticos eran más propensos a presentar FRA después de una cirugía cardíaca en comparación a los pacientes no diabéticos (AKI 1= 28.6% vs 26.9% y AKI 3= 25.8% vs 18.3%, $p = 0.031$).

La publicación de los primeros informes del grupo de la ISN por la iniciativa 0 by 25 de reportó que 1113 pacientes (28%) de los 4018 estudiados con FRA presentaban DM, representando la comorbilidad más común en la población estudiada³¹.

En un análisis retrospectivo en un solo centro en la India (2014) que incluyó a 500 pacientes con FRA, se describió que más del 60% de los pacientes presentaban comorbilidades asociadas, la diabetes mellitus denotó como factor de riesgo potencial (30.6%)⁶⁰.

9. Hipertensión Arterial:

Se ha demostrado que la HTA es un factor de riesgo importante en el desarrollo de enfermedad renal crónica, pero es también conocido que la reducción inicial de la TA con la terapia antihipertensiva también se asocia a elevación de valores séricos de creatinina. De igual forma sucede en pacientes con descompensaciones bruscas de TA que generan las condiciones fisiopatológicas (hipovolemia) para el deterioro agudo de la función renal.

En el estudio descriptivo de Yao et al.³⁴ (África.2018) se destaca que hasta un 62% de los pacientes con FRA tenían hipertensión arterial, aunque no se demostró diferencia significativa (OR=0.8, IC95% 0.5-1.2, $p=0.22$), si se encontró una relación con la mortalidad en 6% con la hipertensión maligna.

En un estudio descriptivo, prospectivo, realizado en un servicio de Medicina interna (Chávez et al. Perú.2013) se encontró que hasta un 51.32% de los pacientes presentó FRA, la comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial con 32.7%⁶¹.

10. Cáncer:

La FRA es una complicación común en pacientes con cáncer y los mecanismos fisiopatológicos son diversos. El riñón es el sitio extra-reticular más común de infiltración leucémica y linfomatosa, reportes de biopsias alcanzan un 30% de positivada para infiltrados tumorales en pacientes con linfoma y los resultados se duplican en los hallazgos post-mortem⁶². Es evidente que ciertos grupos tienen mayor susceptibilidad, el tipo de lesión neoplásica, comorbilidades y uso de medicamentos nefrotóxicos⁶³, pueden desencadenar falla renal por distintos mecanismos.

Yao et al.³⁴ (Africa.2018) describió al cáncer como segunda causa relacionada a FRA (18%) en un estudio descriptivo en pacientes mayores de 65 años ingresados en una sala de Medicina Interna, describen además que todos los pacientes con estas lesiones fallecieron ($p=0.001$).

En un estudio retrospectivo (Francia.2018), realizado en 204 pacientes críticos con tumores sólidos, la incidencia de FRA fue del 59%, se clasificó a las lesiones neoplásicas abdominales o pélvicas como factores predictores independientes de FRA ($OR=2.84$, $IC95\% 1.35-5.97$, $p=0.006$)⁶⁴.

Liu et al.⁶⁵ (China.2018) en un estudio retrospectivo, multicéntrico, identificó que en pacientes de edad avanzada ($n=1525$) el cáncer se comporta como factor de riesgo independiente de mortalidad ($OR=2.302$, $IC95\% 1.654-3.203$, $p < 0.001$).

Un estudio de cohortes (Dinamarca.2011) que incluyó a 37.267 pacientes con cáncer reportó una incidencia del 25.8% de FRA, en el primer año 17.5% ($IC95\% 17.1-17.9$) y en 5 años 27% ($IC95\% 26.5-27.5$)⁶⁶.

Salahudeen et al.⁶⁷ (Norteamérica.2013) describieron una incidencia de FRA del 12% en pacientes con cáncer. El análisis multivariado demostró como principales factores asociados en su desarrollo a la diabetes mellitus ($OR=1.89$, $IC95\% 1.51-2.36$), requerimiento de quimioterapia ($OR=1.61$, $IC95\% 1.26-2.05$) y administración de medios de contraste ($OR=4.55$, $IC95\% 3.51-5.89$).

11. Uropatía obstructiva:

La uropatía obstructiva, un término empleado para describir los cambios estructurales en las vías urinarias que pueden alterar el flujo urinario, y según

la intensidad de ésta obstrucción requerir mayor presión proximal para transmitir el flujo habitual por la zona estenosada y por mecanismos compensatorios una progresiva dilatación ureteral. Si se produce lesión parenquimatosa y enfermedad renal se denominará nefropatía obstructiva²⁶.

Tejera et al.³⁸ (Uruguay.2017) en un estudio de cohorte y seguimiento en una unidad de terapia intensiva encontró que 17.9% de los pacientes que desarrolló FRA tenía enfermedad nefro-urológica previa en relación al 6% que no la tenía, esta diferencia fue significativa ($p < 0.001$).

En el 2016, el reporte del estudio transversal multinacional, siguiendo las pautas de la iniciativa o by 25 de la ISN informó que el 8% de FRA se relacionó con obstrucción urinaria³¹.

12. Cirugía mayor:

El riñón normal responde al stress quirúrgico con oliguria, retención salina y consecuentemente de no realizarse una expansión hídrica adecuada terminará en falla renal. Los factores de riesgo están en dependencia del tipo de paciente (edad, comorbilidades, estado general preoperatorio) y el tipo de cirugía (emergente, cardíaca, vascular e intraabdominal). Así también factores potencialmente reversibles como la depleción de volumen intravascular, drogas nefrotóxicas y/o requerimiento de contrastes en el perioperatorio⁶⁸.

La incidencia estimada de FRA posquirúrgica varía entre 10-30% ⁶⁸, aunque se ha descrito hasta en un 50% de los casos según el escenario clínico-quirúrgico⁶⁹. Contradictoriamente a lo mencionado es una de las complicaciones menos reconocidas y por tanto con un abordaje clínico inadecuado, exponiendo la brecha existente entre el conocimiento de la evidencia y su aplicación en la práctica clínica.

En un estudio de cohorte retrospectivo (Norteamérica.2013) de un solo centro en pacientes sometidos a cirugía mayor y sin antecedentes de ERC, se identificó FRA en 37% (10.228 de 27.841 pacientes), con tasas de mortalidad de 4 a 10 veces más que en los pacientes sin FRA⁷⁰. Datos similares fueron expuestos por Ozrazgat-Baslant et al.⁷¹ (Norteamérica.2016) con una incidencia calculada del 39% y Huber et al.⁷² (Norteamérica.2016) entre el 40%,

describiéndose en ambos estudios un aumento considerable en la mortalidad predominantemente por causas cardiovasculares.

Guerrero et al.⁷³ (Colombia.2016) concuerdan en el impacto de la FRA sobre la mortalidad peri-operatoria, en un estudio de casos y controles en el cual señalaron la incidencia de FRA pos-operatoria con relación a ciertos factores de riesgo, entre los principales la presencia de insuficiencia cardiaca (OR=2.7, IC95% 1.1-6.7) y la diabetes mellitus (OR=1.8, IC95% 1.9-3.4).

Warren et al.⁵⁶ (2016) en un estudio multicéntrico que analizó la incidencia e impacto de la FRA en pacientes con SCA tratados con bypass coronario, señaló que la FRA se presenta entre 1 de cada 3 de este grupo de pacientes, con una incidencia calculada de 31.9%. La presencia de FRA determinó un aumento en la mortalidad a los 30 días 6.7% vs 2.2% ($p < 0,0001$) y 10,4% vs 4,3% ($p < 0,0001$) en pacientes con y sin FRA, respectivamente.

Toyonaga et al.⁷⁴ (Japón.2016) describió una incidencia de 20.4% de FRA postoperatoria en un grupo de pacientes adultos con función renal previa normal que fueron sometidos a una cirugía abdominal electiva.

13. Fármacos nefrotóxicos:

Los mecanismos fisiopatológicos de la nefrotoxicidad inducida por fármacos son complejo y a menudo mediado por alteraciones de la hemodinámica intra-glomerular, alteración de la secreción tubular, inflamación, depósitos de ácido úrico y microangiopatía trombótica⁷⁵. Las células tubulares juegan un papel importante en la concentración y reabsorción del filtrado glomerular, siendo las más vulnerables a la toxicidad por drogas. Los mecanismos involucrados en daño renal son varios y están en relación del tipo de fármaco y la susceptibilidad individual del paciente. Las reacciones adversas pueden clasificarse en 2 grupos; Tipo A: toxicidad dosis-dependiente con buena respuesta a la suspensión del medicamento o disminución de la dosis. Tipo B: idiosincrásicas, el retiro del fármaco es necesario⁷⁶.

La FRA inducida por nefrotóxicos es variable, reportes señalan una frecuencia estimada de 15-20% con mayor frecuencia cuando se usa en combinación con otros medicamentos y en pacientes con otras comorbilidades⁷⁷.

- AINES: Los AINE son potentes analgésicos con potencial riesgo nefrotóxico. Se ha identificado un notable aumento de incidencia de FRA en pacientes sin enfermedad renal conocida. Leonard et al.⁷⁸ (Norteamérica.2012) demostró un aumento significativo de FRA en relación al uso de AINES (OR=1.31, IC95% 1.25-1.37).
- ANTIMICROBIANOS: Liu et al.⁷⁹ (China.2015) describió que el 29% de los pacientes mayores de 60 años que recibieron vancomicina (por 48hrs) se complicaron con FRA, se reportó un aumento en la incidencia en relación al incremento de las concentraciones séricas del fármaco 47.2% vs 27.3% según los valles de vancomicina ≥ 15 mg/l y menores a este valor, respectivamente. Esta diferencia fue significativa ($p=0.0001$).
Bird et al.⁸⁰ (Norteamérica.2013) identificó un incremento del riesgo de 2.18 veces para FRA en pacientes que usaron fluorquinolonas, en relación a quienes nunca los usaron, esta diferencia fue significativa (IC95% 1.74-2.73). Además, se reportó la duplicación del riesgo cuando se asoció al uso de fluorquinolonas un ARA II (RR=4.46, IC95% 2.84-6.99).
- ANTIHIPERTENSIVOS: En un estudio descriptivo, ecológico, se buscó determinar la relación entre el aumento de la prescripción de IECA (Inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina) y ARA II (Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II) y el número de admisiones hospitalarias. Los resultados señalaron que el aumento del 15% de los ingresos por FRA eran potencialmente determinados por el aumento en la indicación de IECA y ARA II ($p < 0.001$)⁸¹.
- ANTINEOPLASICOS- INMUNOSUPRESORES: Un metaanálisis demostró el riesgo de enfermedad renal (medida por proteinuria) de 21-41% y hasta 64% en pacientes en tratamiento con bevacizumab en dependencia de dosis bajas o altas (5-7.5mg/kg y 15mg/kg respectivamente)⁸².
Jelinek et al.⁸³ (Norteamérica.2018) encontró una incidencia del 26% en pacientes que utilizaron distintos regímenes quimioterapéuticos con cisplatino (más frecuente dosis de 70mg/m², 100mg/m² y 75mg/m² al día por 21 días en lesiones como carcinoma urotelial, cáncer de pulmón y cáncer de cabeza y cuello).

▪ COMBINACIONES DE NEFROTÓXICOS:

Se reconoce que la asociación de varios fármacos y/o contrastes nefrotóxicos merecen un acápite especial. Modelos estudiados han demostrado la potenciación del efecto nefrotóxico en algunas combinaciones medicamentosas, en especial en triple terapia y menos fundamentado en combinaciones dobles.

La combinación conocida como “Triple Whammy” que responde a la prescripción conjunta de IECA o ARA II con un diurético y un AINE ha demostrado el aumento considerable de la nefrotoxicidad (30%- RR=1.31, IC95% 1.12-1.53)⁸⁴.

Datos similares fueron reportados por Lapi et al.⁸⁵ (Norteamérica.2013) en un estudio retrospectivo de cohortes, que describió la asociación de la triple terapia con una tasa mayor de FRA (relación de frecuencia 1.21, IC95% 1.12- 1.53) y Fournier et al.⁸⁶ (Francia.2014) que demostró que las interacciones de AINES con fármacos antihipertensivos están sujetos a un aumento de FRA del 25.4% y mayor en combinaciones triples (OR=2.20, IC95% 1.36–3.52).

El abordaje de sepsis al inicio de la terapia antimicrobiana es empírica y debe ser instaurado precozmente, se requiere una amplia cobertura sobre gérmenes Gram positivos y Gram negativos, siendo la combinación habitual Vancomicina (VAN) más betalactámico antipseudomona como Piperazilina-tazobactam (PTZ). La carga nefrotóxica de vancomicina es reconocida, en un estudio retrospectivo (Norteamérica.2017)⁸⁷, se identificó que FRA era más común en la terapia doble (21%) en comparación a la monoterapia (VAN 8.3%, PTZ 7.8%, $p < 0.001$).

14. Medios de contraste:

El uso de métodos diagnósticos con medios de contraste intravenosos es una práctica clínica habitual. El apoyo de estos métodos es diverso e indispensable, siendo necesario estratificar a los pacientes en riesgo y mantener una vigilancia adecuada posterior a la exposición. Los mecanismos fisiopatológicos que intervienen no están bien esclarecidos, la teorías dominantes en relación al uso de medios de contraste predominantemente yodados son: el potencial efecto

citotóxico directo del medio de contraste, que induce fenómenos de inhibición de reabsorción tubular de proteínas, vacuolización, apoptosis y necrosis; la precipitación de cristales favorecida en las células tubulares; hipoxia medular renal por desequilibrio en moléculas vasoactivas con predominio de vasoconstricción (adenosina y endotelina) y disminución de vasodilatadores (óxido nítrico y prostaglandinas)⁸⁸.

Se estima su incidencia entre 0-5% en la población con función renal normal y estos valores aumentan hasta 12-27% en aquellos con enfermedad renal preexistente⁸⁹. Así también lo describió Gómez et al.⁸⁹ (España.2013) en un análisis prospectivo en pacientes diabéticos que recibieron contraste intravenoso yodado (estudio tomográfico), cuando no se encontró nefropatía en aquellos con función renal normal y hasta un 4.7% de pacientes con ERC si la desarrollaron. Algunos autores la consideran como la única enfermedad renal iatrogénica⁸⁹, lo cual ha estimulado un sinnúmero de ensayos en búsqueda del tratamiento preventivo eficaz para esta entidad. Lamentablemente los resultados son dispares y no aplicables a todos los grupos poblacionales por lo que se recomienda un adecuado juicio clínico para su utilización.

Pérez et al (México.2016)⁹⁰ en un estudio de cohortes descriptivo, observacional y retrospectivo reportaron una incidencia de 14.2% de Nefropatía por contraste en pacientes que se sometieron a angiografía coronaria de diagnóstico y/o terapéutica. La mortalidad fue mayor en el grupo que desarrollo FRA (30% vs 1.6%, $p= 0.004$).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

- Determinar los factores asociados a Falla Renal Aguda en los pacientes mayores de 40 años ingresados en las áreas clínicas y quirúrgicas del hospital José Carrasco Arteaga, entre enero y diciembre de 2017.

3.2 Objetivos específicos

1. Identificar las características sociodemográficas: edad, sexo, origen étnico, nivel de instrucción y residencia de los pacientes en estudio, es decir tanto en los casos y controles.
2. Demostrar la relación entre FRA y los factores asociados como: enfermedades infecciosas agudas, deshidratación moderada/grave, sepsis/shock séptico, enfermedad crítica, cirrosis hepática, cardiopatía aguda/crónica, diabetes mellitus, hipertensión arterial, cáncer, uropatía obstructiva aguda/crónica, cirugía mayor, fármacos nefrotóxicos y uso de medios de contraste, tanto en casos como en controles.
3. Clasificar a los pacientes con FRA según su estadio AKIN.

4. HIPÓTESIS

Los pacientes con factores asociados como enfermedades infecciosas agudas, deshidratación moderada/grave, sepsis/shock séptico, enfermedad crítica, cirrosis hepática, cardiopatía aguda/crónica, diabetes mellitus, hipertensión arterial, cáncer, uropatía obstructiva aguda/crónica, cirugía mayor, fármacos nefrotóxicos y uso de medios de contraste, tienen mayor riesgo de presentar FRA, que los pacientes que no presenten estos factores.

5. DISEÑO METODOLÓGICO

5.1 Tipo de estudio:

Se realizó un estudio analítico de casos y controles. Aportándose una estimación válida, de la fuerza de asociación de las variables en estudio y el desarrollo de falla renal aguda.

5.2 Tiempo de estudio:

El estudio se realizó entre enero a diciembre del 2017.

5.3 Área de estudio:

Se estudiaron a los pacientes ingresados en las áreas de hospitalización general de los servicios de Clínica y Cirugía del Hospital José Carrasco Arteaga (HJCA), que atiende a la población afiliada a la seguridad social. El HJCA, es provincial y docente; presta sus servicios a las provincias de Azuay, Cañar, Morona Santiago, Loja, El Oro (zona alta) y Zamora Chinchipe.

5.4 Población de estudio:

El universo o población de estudio estuvo conformado por pacientes mayores de 40 años ingresados en las áreas clínicas y quirúrgicas del Hospital José Carrasco Arteaga entre enero y diciembre de 2017 con diagnóstico de FRA.

La muestra se calculó con las siguientes restricciones: nivel de confianza 95%, margen de error 5%, relación caso control C-C: 1-1. Se utilizó el programa para Análisis Epidemiológico de Datos Tabulados (EPIDAT) versión 3.1, con una muestra calculada de 144 casos y 144 controles. Ésta se determinó en base al factor asociado de menos frecuencia (nefrotóxicos 6.6%), según el estudio realizado por el Dr. Mogrovejo Pintado Pedro et al.⁹¹, con el tema Prevalencia de Falla Renal Aguda en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Universitario del Río. Cuenca. 2011-2012.

▪ **Definición de caso:**

Paciente con diagnóstico de Falla Renal Aguda (FRA) de más de 40 años, hospitalizado en las áreas clínicas o quirúrgicas. Sin antecedentes de Enfermedad Renal Crónica (ERC) conocida o con TFG mayor a 75ml/min/1.73m²SC calculado en los últimos 3 meses por fórmula de MDRD.

Los pacientes que tienen FRA se definieron por uno de los siguientes criterios: elevación de creatinina de ≥ 0.3 mg/dl dentro de 48 horas o incremento documentado en la creatinina ≥ 1.5 veces de la basal (en los últimos 3 meses).

▪ **Definición de control:**

Paciente de más de 40 años, hospitalizado en las áreas clínicas o quirúrgicas, del mismo sexo y edad similar al caso (± 2). Sin antecedentes de Enfermedad Renal Crónica (ERC) conocida o con TFG mayor a 75ml/min/1.73m²SC calculado en los últimos 3 meses por fórmula de MDRD y que no cumpla con criterios de FRA. Es decir que no presenten elevación de creatinina de 0.3mg/dl dentro de 48 horas o incremento documentado en la creatinina > 1.5 veces de la basal (en los últimos 3 meses).

Las variables se parearon por edad y sexo. La asignación fue secuencial.

Criterios de inclusión:

▪ **Caso:**

- Pacientes de 40 años o más ingresados en las áreas clínicas o quirúrgicas del Hospital José Carrasco Arteaga entre enero a diciembre de 2017.
- Pacientes sin antecedentes de Enfermedad Renal Crónica (ERC), con TFG mayor a 75ml/min/1.73m² SC calculado en los últimos 3 meses por fórmula de MDRD.
- Pacientes que presenten elevación de creatinina de 0.3mg/dl dentro de 48 horas o incremento documentado en la creatinina > 1.5 veces de la basal (en los últimos 3 meses).

■ Controles:

- Pacientes de 40 años o más ingresados en las áreas clínicas o quirúrgicas del Hospital José Carrasco Arteaga entre enero a diciembre de 2017.
- Pacientes sin antecedentes de enfermedad renal crónica, con TFG mayor a 75ml/min/1.73m^2 SC calculado en los últimos 3 meses por fórmula de MDRD.
- Pacientes que no presenten elevación de creatinina de 0.3mg/dl dentro de 48 horas o incremento documentado en la creatinina >1.5 veces de la basal (en los últimos 3 meses).

Criterios de exclusión:

- Pacientes ingresados a cargo del servicio de ginecología-obstetricia y en la unidad de cuidados intensivos.
- Pacientes que se nieguen a participar en el estudio.

5.5 Métodos, técnicas e instrumentos.

Se utilizó un formato de recolección de datos clínicos y de laboratorio, aplicados a la población de estudio, tanto a los casos y controles. Obteniendo un control por cada caso, seleccionados al azar de la base datos.

5.6 Procedimientos:

Los pacientes fueron captados durante su hospitalización en las áreas clínicas o quirúrgicas, que cumplan con los criterios de inclusión. Tanto a los casos como a los controles (y/o al familiar directo), se aplicó el consentimiento informado y se explicó el objetivo de estudio con lo cual se obtuvo la autorización para su participación. Los casos fueron identificados por el médico a cargo del paciente y se verificó en el sistema de datos AS400 (Registro electrónico del IESS) así como una nueva anamnesis al paciente y/o familiar directo de cumplir con los criterios tanto de inclusión como de exclusión. Una vez identificado se clasificó según escala AKIN en relación al valor de creatinina sérica documentada, información recolectada del sistema de datos y

descrita en el formulario. Los pacientes sin falla renal aguda (controles), se eligieron al azar en una base de datos y se siguió el mismo protocolo para verificar los datos tanto del sistema AS400 y nueva anamnesis al paciente y/o familiar directo.

A fin de evitar sesgos se recopiló solo datos puntuales descritos en la historia clínica y en el formulario previamente mencionado, éstos fueron sujetos a doble revisión, con el fin de confirmar los datos.

Para el diagnóstico de FRA se tomó como base los criterios KDIGO 2012 y similares, utilizando los valores de creatinina documentados en el sistema AS400, estos fueron:

- Creatinina basal: valor más bajo documentado en los últimos 3 meses.
- Creatinina diagnóstica: valor de creatinina documentado al momento de captar al paciente.
- No ERC: Se basó en los antecedentes del paciente descritos en la HC, de no contar con éstos, se calculó la TFG según la fórmula MDRD. Definiéndose como aguda si TFG fue mayor o igual a 75ml/min/1.73m².

No se tomó en cuenta el criterio de la disminución del ritmo diurético propuesto en la guía KDIGO por las dificultades que representa. Entre otros factores es importante la cuantificación objetiva y precisa de la diuresis, requiriendo mantener sondaje vesical a todos los pacientes, además de vigilar la administración de diuréticos o hidratación prescrita. Por la diversidad del tipo de paciente y la patología que motiva su internación no se puede cumplir con todos estos requerimientos, descartándose como criterio para definir FRA en el presente estudio.

Los factores asociados a FRA en estudio fueron:

- Enfermedades infecciosas agudas: se determinó bajo criterios clínicos y métodos diagnósticos; biometría, reactantes de fase aguda, EMO (Elemental y microscópico de orina), PMN (polimorfonucleares) en heces fecales, radiografía de tórax, ecografía de partes blandas.
- Deshidratación grave/ moderada: se basó en criterios clínicos, determinados por el médico a cargo del paciente.

- Sepsis/ Shock séptico: se determinó por criterios de SOFA (más de 2), APACHE II ≥ 15 , uso de vasoactivos en shock séptico y juicio clínico del médico tratante a cargo del paciente.
- Enfermedad crítica: para identificar este factor se tomó en cuenta los criterios de APACHE II ≥ 15 interpretados bajo el juicio clínico del médico a cargo del paciente y catalogados como enfermos críticos en la historia clínica o nota de evolución del médico tratante.
- Cirrosis hepática: se tomó en cuenta como diagnóstico actual o antecedente patológico descrito en la historia clínica.
- Cardiopatía aguda/crónica: se tomaron en cuenta los datos descritos en la historia clínica.
- Diabetes mellitus: se tomaron los datos de la historia clínica.
- Hipertensión arterial: se tomaron datos descritos en la historia clínica.
- Cáncer: para identificar este factor se tomó en cuenta el diagnóstico patológico o imagenológico confirmado por especialista de oncología y descrito en la historia clínica.
- Cirugía mayor: se determinó por la descripción del protocolo operatorio, incluyéndose cirugías abdominales y pélvicas, torácicas, neuroquirúrgicas y cardiovasculares.
- Uropatía obstructiva: se tomaron en cuenta los datos descritos en la historia clínica, sin especificar como patologías agudas o crónicas.
- Fármacos nefrotóxicos: este factor se determinó en la anamnesis, se tomó en cuenta el uso de fármacos (AINES, Inhibidores COX-2, betalactámicos, aminoglucósidos, vancomicina, aciclovir, antiretrovirales, anfotericina B, IECA, ARA II, diuréticos, platinos, gemcitabina, bevacizumab, ciclosporina A) durante la estancia hospitalaria y hasta en el último mes previo.
- Medios de contraste: identificamos este factor según lo descrito en la historia clínica, uso de medios de contraste yodados ya sea para estudios imagenológicos o terapéuticos.

5.7 Variables en estudio

Esquema de relación de variables

- Variables Independientes: Enfermedades infecciosas agudas, deshidratación grave/ moderada, sepsis/ shock séptico, enfermedad crítica, cirrosis hepática, cardiopatía aguda/crónica, diabetes mellitus, hipertensión arterial, cáncer, cirugía mayor, uropatía obstructiva, fármacos nefrotóxicos y medios de contraste.
- Variable Dependiente: falla renal aguda.
- Variables de control: edad y sexo.

5.8 Procesamiento y análisis de datos

Para el procesamiento de datos se utilizó el programa SPSS v.23 versión libre y el EPIDAT versión 3.1 para determinar la asociación como factores de riesgo. Para el estudio de los factores asociados a FRA se realizó el análisis de distribución de frecuencias y se aplicó la prueba de Chi cuadrado y el Odds ratio para demostrar la relación de estos factores en el desarrollo de FRA. Se consideró estadísticamente significativo los factores con valores de $p < 0.05$ y un IC95%.

5.9 Consideraciones éticas

Para garantizar aspectos éticos en esta investigación, el proyecto fue aprobado por los comités de ética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca y del Hospital “José Carrasco Arteaga”, obteniéndose así la aprobación del consentimiento informado (ANEXO N° 2) para ser expuesto y conocido por los pacientes que acepten participar en la investigación; se firmó dicho documento, comprometiéndose a guardar la confidencialidad de los resultados cuya información será utilizada exclusivamente con fines académicos. Esta investigación se cataloga como “sin riesgo”, ya que no se realizó ninguna intervención o manipulación de las variables.

6. RESULTADOS Y ANÁLISIS

6.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Tabla 1.

Características sociodemográficas de pacientes hospitalizados en áreas clínicas y quirúrgicas del Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca. 2017.

VARIABLE	CASOS		CONTROLES		p
	Nº	%	Nº	%	
EDAD EN AÑOS					
40-49	7	4.9	8	5.6	0.854
50-59	15	10.4	16	11.1	
60-69	28	19.4	22	15.3	
70-79	47	32.6	47	32.6	
80-89	42	29.2	42	29.2	
≥90	5	3.5	9	6.3	
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100	
SEXO					
FEMENINO	61	42.4	61	42.4	1
MASCULINO	83	57.6	83	57.6	
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100	
ÉTNIA (Autodefinición)					
MESTIZA	144	100	144	100	1
INDÍGENA	0	0	0	0	
OTRA	0	0	0	0	
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100	
NIVEL DE INSTRUCCIÓN					
NINGUNA	17	11.8	13	9.0	0.058
PRIMARIA	80	55.6	98	68.1	
SECUNDARIA	24	16.7	23	16.0	
SUPERIOR	23	16.0	10	6.9	0.865
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100	
RESIDENCIA					
URBANA	125	86.8	123	85.4	
RURAL	19	13.2	21	14.6	
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100	

1. **EDAD:** La edad más prevalente en los casos y controles estuvo en el rango de 70 a 79 años con un 32.6% en ambos grupos. El promedio de edad en los casos fue de 72.57 años y en los controles 72.94 años, la mediana 74 y 75 años, la moda 73 y 72 años, la desviación estándar 12.47 y 12.53 años para los casos y controles respectivamente. El rango de los casos se determinó entre 59 y 55 años en casos y controles, el valor mínimo tanto en los casos como en los controles fue de 40 años y el valor máximo de 99 años en casos y 95 años en controles. Evidenciándose la similitud en relación a la edad en casos y controles.
2. **SEXO:** Los casos y controles fueron semejantes en sexo con un valor de p sin diferencia significativa.
3. **ÉTNIA:** Tanto los casos y los controles se autodefinieron como mestizos.
4. **NIVEL DE INSTRUCCIÓN:** El nivel de instrucción más frecuente fue la primaria tanto en los casos como en controles. La instrucción superior es de 16% en los casos que en 6.9% de los controles, aunque es amplia no la diferencia no es significativa.
5. **RESIDENCIA.** El 86,6% de los casos y el 85,4% de los controles residen en zonas urbanas.

Las características generales son semejantes en los casos como en los controles.

6.2 CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE LOS CASOS

Tabla 2.
Características específicas de los casos

CARACTERÍSTICAS	CASOS	
	Nº	%
EDAD RIESGO		
MAS DE 65 AÑOS	109	75.7
MENOS DE 65 AÑOS	35	24.3
<u>TOTAL</u>	144	100
ÁREA DE HOSPITALIZACIÓN		
CLINICA	116	80.6
QUIRÚRGICA	28	19.4
<u>TOTAL</u>	144	100
CRITERIO DIAGNÓSTICO		
CRITERIO 1	56	38.9
CRITERIO 2	88	61.1
<u>TOTAL</u>	144	100
AKIN		
AKIN 1	99	68.8
AKIN 2	22	15.3
AKIN 3	23	16.0
<u>TOTAL</u>	144	100
TIPO DE INFECCION AGUDA		
GASTROINTESTINAL	14	9.7
TRACTO URINARIO	23	16.0
RESPIRATORIA	27	18.8
PIEL Y TEJIDOS BLANDOS	12	8.3
OTRAS	5	3.5
NINGUNO	63	43.8
<u>TOTAL</u>	144	100

TIPO DE NEFROTÓXICO		
ANTIINFLAMATORIOS	6	4.2
ANTIMICROBIANOS	25	17.4
ANTIHIPERTENSIVOS	68	47.2
ANTINEOPLASICOS/INMUNOSUPRESORES	7	4.9
NINGUNO	38	26.4
<u>TOTAL</u>	144	100
NUMERO DE FÁRMACOS NEFROTÓXICOS		
UNO	60	41.7
DOS	32	22.2
TRES O MAS	13	9.0
NINGUNO	39	27.1
<u>TOTAL</u>	144	100

- 1. Edad de Riesgo:** Encontramos que el 75.7% de los casos tenían más de 65 años.
- 2. Área de hospitalización:** La mayoría de los casos en este estudio se encontraron hospitalizados en las áreas clínicas con un 80.6% y tan solo un pequeño grupo en las áreas quirúrgicas con un 19.4%.
- 3. Criterio diagnóstico:** En cuanto al diagnóstico de FRA, el 61.1% de los casos fueron seleccionados al presentar una elevación de 1.5 veces su valor basal (Criterio 2). En un 38.9% de los casos se determinó FRA por pequeñas elevaciones de creatinina de 0.3mg/dl en 48 horas (Criterio 1).
- 4. Estadio AKIN:** Más de la mitad de los casos se clasificó en el estadio 1 (AKIN 1) con un 68.8%, con un amplio rango de diferencia entre los otros estadios (AKIN 3- 16%, AKIN 2- 15.3% en orden descendente).
- 5. Tipo de enfermedad infecciosas aguda:** En orden de frecuencia las enfermedades infecciosas agudas encontradas en los casos fueron: respiratoria- 18.8%, infección del tracto urinario- 16%, gastrointestinal- 9.7%, infección de piel y tejidos blandos- 8.3% y otros- 3.5%. Un 43.8% de los casos no presentaron enfermedades infecciosas agudas.



- 6. Tipo de fármaco nefrotóxicos:** Hasta el 47.2% de los casos se relacionó con la administración de fármacos nefrotóxicos catalogados en el grupo de antihipertensivos (IECA, ARA 2, Diuréticos), el 17.4% con antimicrobianos, el 4.9% con antineoplásicos/ inmunosupresores y el 4.2% con antiinflamatorios no esteroideos. El 26.4% de los casos no presentaron esta relación.
- 7. Número de nefrotóxicos:** En cuanto al número de fármacos nefrotóxicos hasta 41.7% de los casos solo había consumido un fármaco, 22.2% dos fármacos y el 9% tres o más fármacos. Hasta en el 27.1% de los casos no se recogió información sobre el uso de estos fármacos.

6.3 FACTORES ASOCIADOS A FALLA RENAL AGUDA

Tabla 3.

Factores de riesgo de falla renal aguda en pacientes hospitalizados en las áreas clínicas y quirúrgicas del hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca, 2017.

FACTORES DE RIESGO	CASOS		CONTROLES		OR	IC95%	p
	Nº	%	Nº	%			
INFECCIÓN AGUDA							
SI	81	56.3	54	37.5	2.142	(1.337-3.433)	0.0021
NO	63	43.8	90	62.5			
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100			
DESHIDRATACIÓN							
SI	62	43.1	15	10.4	6.502	(3.469-12.187)	0.0000
NO	82	56.9	129	89.6			
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100			
SHOCK SÉPTICO							
SI	9	6.3	0	0			0.0034
NO	135	93.8	144	100			
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100			



UNIVERSIDAD DE CUENCA

ENFERMEDAD CRÍTICA							
SI	41	28.5	7	4.9	7.790	(3.358-18.069)	0.0000
NO	103	71.5	137	95.1			
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100			
CIRROSIS HEPÁTICA							
SI	24	16.7	6	4.2	4.600	(1.819-11.628)	0.0008
NO	120	83.3	138	95.8			
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100			
CARDIOPATÍA							
SI	34	23.6	21	14.6	1.810	(0.991-3.304)	0.0714
NO	110	76.4	123	85.4			
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100			
DIABETES MELLITUS							
SI	41	28.5	24	16.7	1.990	(1.131-3.513)	0.0237
NO	103	71.5	120	83.3			
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100			
HIPERTENSIÓN ARTERIAL							
SI	80	55.6	59	41.0	1.800	(1.128-2.873)	0.0182
NO	64	44.4	85	59.0			
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100			



UNIVERSIDAD DE CUENCA

CÁNCER							
SI	46	31.9	27	18.8	2.034	(1.178-3.510)	0.0144
NO	98	68.1	117	81.3			
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100			
UROPATÍA OBSTRUCTIVA AGUDA/CRÓNICA							
SI	32	22.2	29	20.1	1.133	(0.643-1.995)	0.7732
NO	112	77.8	115	79.9			
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100			
CIRUGÍA MAYOR							
SI	26	18.1	12	8.3	2.423	(1.170-5.017)	0.0226
NO	118	81.9	132	91.7			
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100			
FÁRMACOS NEFROTÓXICOS							
SI	106	73.6	80	55.6	2.231	(1.359-3.662)	0.0020
NO	38	26.4	64	44.4			
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100			



MEDIOS DE CONTRASTE							
SI	6	4.2	4	2.8	1.521	(0.420-5.510)	0.7495
NO	138	95.8	140	97.2			
<u>TOTAL</u>	144	100	144	100			

- 1. Enfermedad Infecciosa Aguda:** Se presentó en el 56.3% de los casos y 37.5% de los controles, siendo 1.14 veces más frecuente en los casos que en los controles, esta diferencia es significativa, con OR= 2.142, IC95% 1.337- 3.433 y valor de p= 0.0021.
- 2. Deshidratación:** Con una probabilidad de error menor al 5% la deshidratación fue 5.15 veces más frecuente en los casos que en los controles (con una incidencia de 43.1% y 10.4% respectivamente), esta diferencia es significativa, con un OR de 6.15, IC95% de 3.4 a 12.18 y un valor de p de 0.0000.
- 3. Shock Séptico:** Todos los pacientes con sepsis/shock séptico desarrollaron FRA (casos=6.3%), en cuanto a los controles ninguno presentó éste factor de riesgo (controles=0%). El valor de p es 0.0034.
- 4. Enfermedad Crítica:** Un 28.5% de los casos presentaron enfermedad crítica en relación a un 4.9% de los controles, ésta diferencia es significativa, con un OR=7.790, IC95% 2.258- 18.069 y valor de p= 0.0000.

5. **Cirrosis:** La cirrosis se presentó en 16.7% de los casos y en 4.2% de los controles. Se determinó que la cirrosis es 3.6 veces más frecuente en los casos que en los controles, con un IC95% 1.819- 11.628 y un valor de $p=0.0008$.
6. **Cardiopatía Aguda/ Crónica:** Se encontró que un 23.6% de los casos y un 14.6% de los controles tenían cardiopatías agudas o crónicas, esta diferencia no es significativa. (OR=1.810, IC95%= 0.991- 3.304, $p=0.0714$).
7. **Diabetes Mellitus:** Con un margen de error menor del 5%, se concluye que la diabetes mellitus se presenta con mayor frecuencia en los casos (28.5%) que en los controles (16.7%), con un OR 1.990, IC95% 1.131- 3.513, $p=0.0236$.
8. **Hipertensión Arterial:** Se describió que el 55.6% de los casos y el 41% de los controles tenían HTA, esta diferencia es significativa. (OR 1.800, IC95% 1.128-2.873, $p=0.0182$).
9. **Cáncer:** Con una probabilidad de error menor al 5%, se demostró que el cáncer fue 1.03 veces más frecuente en los casos (31.9%) que en los controles (18.8%), con un OR 2.034, IC95% 1.178- 3.510, $p=0.0141$.
10. **Uropatía Aguda/ Crónica:** No se reportó diferencias significativas en cuanto a la presencia de uropatía aguda o crónica en casos (22.2%) y controles (20.1%), con un OR 1.133, IC95% 0.643-1.995, $p=0.7732$.
11. **Cirugía mayor:** Las pacientes que fueron sometidos a cirugía mayor tuvieron 1.42 veces más riesgo de desarrollar FRA (18.1% vs 8.3% en casos y controles respectivamente), con un OR 2.423, IC95% 1.170- 5.017, $p=0.0226$.
12. **Fármacos nefrotóxicos:** El 73.6% y el 55.6% de los casos y los controles respectivamente, estuvieron expuestos a fármacos nefrotóxicos. Con una probabilidad de error menor del 5% se encontró que dicha exposición aumentaba el riesgo de FRA hasta 1.13 veces más, con un OR 2.231, IC95% 1.359-3.662, $p=0.0020$.

13. Medios de contraste: Sólo el 4.2% de los casos y el 2.8% de los controles fueron expuestos a medios de contraste, no se encontró diferencias significativas entre este factor, con OR 1.521, IC95% 0.420-5.510, $p=0.7495$.

En el análisis multivariado mediante la regresión logística binaria, se encontró que en la prueba del Ómnibus los factores de riesgo estudiados predicen la FRA, y según el resumen del modelo pueden predecir en un 50.3% según el R^2 de Nagelkerke. Los factores que más predicen la FRA son: deshidratación, cirrosis, diabetes mellitus, hipertensión arterial, cáncer y cirugía mayor.

Los factores que tienen mayor influencia en el desarrollo de FRA en el presente estudio son: enfermedad crítica, deshidratación, cirrosis, enfermedad infecciosa, cáncer, cirugía mayor, fármacos nefrotóxicos, hipertensión arterial, diabetes mellitus y shock séptico.

7. DISCUSIÓN

Se investigó la asociación de la FRA con los siguientes factores de riesgo:

Este estudio señala a la enfermedad infecciosa aguda como un factor asociado a FRA, estuvo presente en el 56.3% de los casos y aumentó 1.14 veces más el riesgo de desarrollar FRA. Estos resultados son similares a los descritos por Álvarez et al. (Argentina.2017) que demostró que hasta el 42.8% de los pacientes con infecciones agudas (neumonía) se complicaron con FRA y ésta relación aumentó significativamente la mortalidad ($p= 0.0382$). Reportes semejantes son informados por el grupo de trabajo de la ISN en búsqueda de su objetivo 0 by 25, describiendo en el 2016 que el 32% de los pacientes con FRA presentaron cuadros infecciosos (sin sepsis grave) y la mayoría de ellos provenía de países de medianos/bajos ingresos económicos.

Los estados de hipovolemia por deshidratación moderada/severa en el contexto de cualquier patología desencadenan una serie de mecanismos que de no corregirse terminarían en daño renal. Es así que la guía KDIGO-2012, propone que la deshidratación/ depleción de volumen se comporta como factor de aumento de susceptibilidad para desarrollar FRA. En este estudio los cuadros de deshidratación moderada/severa representan un importante factor de riesgo de FRA, aumentado hasta 5.15 veces más la probabilidad de presentar FRA ($p = 0.0000$). De igual forma lo describe el estudio FINNAKI (Finlandia.2013), observacional, prospectivo y multicéntrico que analizó las variables hemodinámicas y la progresión de FRA en pacientes críticos y encontró una mayor incidencia de hipovolemia en pacientes que presentaron FRA (51.7%), siendo esta diferencia significativa ($p= 0.002$).

La relación entre sepsis/shock séptico y FRA está muy bien establecida y aún se estudian los mecanismos fisiopatológicos que lo desencadenan, se apoya la teoría multifactorial. En la búsqueda de información, se encontró relativa uniformidad en los resultados que reportan una alta incidencia de FRA en pacientes sépticos graves independientemente de su país de procedencia. Así en Perú, Lecca et al. en el 2016 señaló a la FRA como factor pronóstico de

mortalidad en pacientes con sepsis con resultados significativos $OR=2.27$, $IC95\% 1.34-5.06$, $p<0.05$. En Uruguay, Tejera et al. (2017), en un estudio de cohorte y seguimiento en pacientes críticos demostraron que la FRA era 6 veces más frecuente en pacientes con sepsis grave, con diferencias significativas ($OR=7.79$, $IC95\% 2.02-29.97$, $p = 0.003$). En Corea, Suh et al. (2013) en un estudio transversal retrospectivo que incluyó pacientes con diagnóstico de sepsis grave encontró que el 57.7% de ellos desarrolló FRA y la mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor en pacientes con FRA ($p<0.001$). El presente estudio se desarrolló en pacientes ingresados en sala general (clínica y quirúrgica) que no cuenta con la infraestructura ni el talento humano para el manejo de pacientes críticos, en algunas ocasiones solo es servicio puente hasta disponer físicamente de una unidad de cuidados intensivos, por lo que no es habitual encontrar pacientes con este diagnóstico en las áreas estudiadas. Determinamos sólo un pequeño número de pacientes con sepsis/shock séptico y todos desarrollaron FRA, a diferencia de los controles en quienes no se encontró este factor, por lo que no se determinaron diferencias significativas.

Existe homogeneidad global en los reportes que describen una estrecha relación de la FRA en pacientes críticos. El ensayo AKI-EPI (Reino Unido.2015), internacional de corte transversal reportó que hasta el 57.3% de los pacientes críticos (sin precisar causa) se complicó con FRA. En Argentina, Salgado G. (2014) informó una incidencia de 51.8% de FRA en pacientes críticos y en Ecuador, Landázuri L. (2015) describió la asociación de FRA en pacientes gravemente enfermos en un 30.8%. En el presente estudio los resultados son similares, se observó que hasta un 28.5% de los pacientes con FRA tenía enfermedad crítica. Reportándose como factor de riesgo para FRA con diferencia significativa ($OR=7.790$, $IC95\% 2.258- 18.069$ y un valor de $p= 0.0000$). Llama la atención la diferencia de los resultados por FRA-séptica ya descrita, siendo estos dos grupos pacientes similares (gravemente enfermos). Probablemente ésta desigualdad se deba a la causa de ingreso y comorbilidades de cada paciente, siendo frecuente la asociación a enfermedades crónicas avanzadas (enfermedades pulmonares crónicas, DM

con lesión en múltiples órganos diana, cáncer metastásico, entre otros) con/sin infección sobreañadida y por tanto no considerándose como prioridad su ingreso a unidad de cuidados intensivos y requiriendo su manejo clínico en la hospitalización general, aumentando el número de pacientes encontrados con este diagnóstico.

En cuanto a la cirrosis, es conocido que durante el proceso evolutivo de la enfermedad las complicaciones renales son prácticamente inevitables. La presencia de hipertensión portal-ascitis es el principal promotor para el daño renal establecido. Los resultados de este estudio, señalan a la cirrosis como factor de riesgo para FRA, ya que aumenta 2.6 veces más el riesgo de padecerla (IC95% 1.819- 11.628, $p= 0.0008$). Resultados similares fueron reportados por Wong et al. (China.2017) con una incidencia de 47% de FRA en pacientes cirróticos ($p<0.001$) y en Colombia Zubieta et al. (2017) describió que 34.6% de los pacientes cirróticos tenía algún grado de FRA.

La relación bidireccional entre la función cardíaca y renal explica porque la disfunción de alguno de estos órganos desequilibra al otro. Ejemplo de lo mencionado lo señala Meza et al. (México.2018) que describe un 53.7% de pacientes con insuficiencia cardíaca presentó FRA. De igual forma Damman et al. en un metaanálisis publicado en el 2014 que incluyó 28 estudios describió que 23% de los pacientes con falla cardíaca presentó empeoramiento de la función renal y este deterioro se asoció a resultados desfavorables de forma significativa (OR=1.81, IC95% 1.55-2.12, $p<0.001$). El presente estudio no reportó diferencias significativas en los pacientes con cardiopatías agudas/crónicas y la FRA (OR=1.810, IC95%= 0.991- 3.304, $p=0.0714$). Es importante recalcar que en la búsqueda de información los estudios descritos incluyeron pacientes cardiopatas agudos o crónicos que presentaban descompensación clínica, por lo cual el factor desencadenante de la FRA probablemente responda al desequilibrio de la hemodinámica, uso de drogas nefrotóxicas, necesidad de medios de contraste diagnósticos/terapéuticos u otros factores. Es posible que la falta de clasificación como agudos o crónicos puede haber contribuido a estos resultados.

La diabetes mellitus constituye un problema de salud mundial, presenta un aumento sustancial de su incidencia y mortalidad asociada. Está bien descrito su papel en la ERC, pero es necesario reconocerla como factor de riesgo de FRA al ser responsable del aumento de la susceptibilidad individual en este grupo de pacientes. En el presente estudio se encontró que el 28.5% de los pacientes con FRA tenía diabetes mellitus y esta diferencia fue significativa ($OR=1.990$, $IC95\%$ 1.131- 3.513, $p=0.0236$). Datos comparables los reportó, Girman et al. (Reino Unido.2012) señalando que los pacientes con DM tenían 7 veces más riesgo de FRA (198 frente a 27/100.000 personas- $IC95\%$ 7.4- 8.7). En otros estudios se denota la relación de FRA y DM con la asociación a otros factores, comportándose como grupos altamente “susceptibles”, así Goh et al. (Malasia.2017) informó que los pacientes diabéticos eran más propensos a presentar FRA después de una cirugía cardíaca en comparación a los pacientes no diabéticos ($AKI\ 1= 28.6\%$ vs 26.9% y $AKI\ 3= 25.8\%$ vs 18.3% , $p = 0.031$).

El mecanismo fisiopatogénico de FRA en HTA es diverso, el efecto nefrotóxico de algunos medicamentos antihipertensivos como IECAS, ARA II y diuréticos está bien establecido. Esta relación se ha demostrado en múltiples estudios cuyos participantes presentan frecuentemente esta comorbilidad, así lo demuestra Chávez et al. (Perú-2013) describiendo a la HTA como la comorbilidad más común en los pacientes que desarrollaron FRA (32.7%). Resultados similares son descritos por Yao et al. (Africa.2018) que destacó que hasta un 62% de los pacientes con FRA tenían hipertensión arterial, aunque no demostró importancia estadística ($OR=0.8$, $IC95\%$ 0.5-1.2, $p=0.22$). En el presente análisis la HTA se comportó como factor de riesgo para FRA, describiéndose en el 55.6% de los casos y el 41% de los controles, esta diferencia es significativa ($OR=1.800$, $IC95\%$ 1.128-2.873, $p= 0.0182$).

La probabilidad de presentar FRA en algún momento de la enfermedad neoplásica es muy alta. En un estudio danés en el 2011, Christiansen et al. describió que 25.8% de una gran cohorte pacientes con cáncer ($n=37.267$) presentó FRA y en el seguimiento se observó una incidencia: en el primer año

17.5% (IC95% 17.1-17.9) y en 5 años 27% (IC95% 26.5-27.5). En Norteamérica Salahudeen et al. (2013), describió una incidencia de FRA del 12% en pacientes con cáncer. El análisis multivariado demostró como principales factores asociados en su desarrollo a la diabetes mellitus (OR=1.89, IC95%1.51-2.36), requerimiento de quimioterapia (1.61, IC95% 1.26-2.05) y administración de medios de contraste (OR=4.55, IC95% 3.51-5.89). El presente estudio obtuvo resultados similares a los mencionados, se demostró que el cáncer fue 1.03 veces más frecuente en los casos (31.9%) que en los controles (18.8%), con un OR=2.034, IC95% 1.178- 3.510, $p= 0.0141$.

En cuanto a la uropatía obstructiva aguda/crónica, no se encontró relación con el desarrollo de FRA, en casos (22.2%) y controles (20.1%), con un OR=1.133, IC95% 0.643-1.995, $p= 0.7732$. Se cree que es importante señalar que la incidencia reportada en los estudios analizados se basa en la nefropatía obstructiva establecida o en su interacción con otros factores, así lo señala Tejera et al. (Uruguay.2017) en un estudio de cohorte y seguimiento en una unidad de terapia intensiva encontró que 17.9% de los pacientes que desarrolló FRA tenía enfermedad nefro-urológica previa en relación al 6% que no la tenía, esta diferencia fue significativa ($p< 0,001$). Otro factor importante es el limitado reporte de casos, ya sea en casos de obstrucción total en los cuales la llamativa forma de presentación (Anuria, dolor abdominal, hematuria, etc.) permite su identificación, manejo adecuado y corrección inmediata. Por otra parte, la presencia de obstrucción parcial conlleva un infra-diagnóstico, evolucionando de forma desapercibida y aumentando la probabilidad de ocasionar lesiones mínimas y contribuir en el aumento de la susceptibilidad para FRA en presencia de otros factores.

El riesgo de FRA se potencia en relación a algunos factores dependientes del individuo (edad, estado salud previo, comorbilidades), el tipo de cirugía (emergente, cardíaca, vascular e intrabdominal) y el uso de fármacos o medios de contraste para estudios imagenológicos en el abordaje general del paciente. En el presente estudio se describió que los pacientes sometidos a cirugía mayor presentaron 1.42 veces más riesgo de FRA que aquellos que no fueron

sometidos a estos procedimientos, esta diferencia fue significativa (OR=2.423, IC95% 1.170-5.017, $p=0.0226$). Resultados similares los reporta Warren et al. (2016) en un estudio multicéntrico (Norteamérica. Italia. Reino Unido. Alemania) que analizó la incidencia e impacto de la FRA en pacientes con SCA tratados con bypass coronario, señalando que la FRA se presenta entre 1 de cada 3 de este grupo de pacientes, con una incidencia calculada de 31.9% y aumento en la mortalidad a los 30 días 6.7% vs 2.2% ($p<0.0001$) y 10.4% vs 4.3% ($p<0.0001$) en pacientes con y sin FRA, respectivamente. De igual manera Ozrazgat-Baslant et al. (Norteamérica 2013) reportó una incidencia de 39% en pacientes sometidos a cirugía mayor.

En relación a la FRA inducida por drogas nefrotóxicas, reportes señalan una frecuencia estimada de 15-20%, mayor cuando se usa en combinación con otros medicamentos y en pacientes con múltiples comorbilidades. En el 2012, Leonard et al. (Norteamérica) demostró un aumento significativo de FRA en relación al uso de AINES (OR=1.31, IC95% 1.25-1.37) y en el 2013 Bird et al. (Norteamérica) identificó un riesgo de 2.18 veces mayor para FRA en pacientes que usaron fluorquinolonas, en relación a quienes nunca los usaron, esta diferencia fue significativa (IC95% 1.74-2.73). Se reportó también que el riesgo se duplicaba cuando se combinó las fluorquinolonas con ARA II (RR=4.46, IC95% 2.84-6.99). Se reconoce que la nefrotoxicidad por fármacos es un tema extenso que debe ser estudiado por separado, los múltiples estudios publicados reportan una importante asociación causa-efecto en dependencia del número de fármacos involucrados, así lo demuestra los estudios de la combinación conocida como “Triple Whammy” que responde a la prescripción conjunta de IECA o ARA II con un diurético y un AINE ha demostrado el aumento considerable de la nefrotoxicidad (30%- RR=1.31; IC 1.12-1.53). En el presente estudio se identificó al uso de fármacos nefrotóxicos como factor de riesgo de FRA. Señalando que su uso aumenta 1.13 veces las probabilidades de presentar la enfermedad con IC95% 1.359-3.662 y un valor de $p=0.0020$ que indica que esta diferencia es significativa. Señalamos que sólo se consideraron algunos fármacos de éste extenso grupo y los asociamos para

mayor facilidad en el procesamiento de los datos (detallados en la metodología-procedimientos).

Se ha comprobado la toxicidad renal producida por contrastes intravenosos (predominantemente yodados). Estimándose su incidencia entre 0-5% en la población con función renal normal y estos valores aumentan hasta 12-27% en aquellos con enfermedad renal preexistente. En nuestro estudio no se encontró diferencias significativas entre el uso de contraste yodado y el desarrollo de FRA, con $OR=1.521$, $IC95\%$ 0.420-5.510, $p= 0.7495$. El escaso número de pacientes que fueron expuestos a este factor puede contribuir a los resultados finales (4.2%-casos y 2.8%-controles), además de señalarse que en la mayoría de los estudios analizados han participado pacientes cardíacos sometidos a angiografía, relación muy conocida, así lo describe Pérez et al. (México-2016), que reportaron una incidencia de 14.2% de Nefropatía por contraste en pacientes que se sometieron a angiografía coronaria de diagnóstico y/o terapéutica. De igual forma se ha reconocido a la enfermedad renal crónica como principal factor de riesgo, siendo infrecuente en pacientes con función renal normal (como en nuestro estudio), un ejemplo de esto son los resultados publicados por Gómez et al. (España-2013), que no reportaron FRA- inducida por contraste en pacientes con función renal normal y hasta un 4.3% en aquellos con función renal alterada al inicio del estudio.

8. CONCLUSIONES

1. Se analizaron 288 pacientes, 144 casos y 144 controles, regulándose a los dos grupos según edad y sexo; la edad promedio fue 72+1 años. Los pacientes no presentan diferencias significativas en cuanto a las demás características generales, el nivel de instrucción más frecuente fue el primario, la residencia urbana y todos los pacientes se autodefinieron como mestizos.
2. Los factores de riesgo asociados a falla renal aguda fueron: fármacos nefrotóxicos 73.6%, enfermedad infecciosa aguda 56.3%, hipertensión arterial 55.6%, deshidratación 43.1%, cáncer 31.9%, enfermedad crítica 28.5%, diabetes mellitus 28.5%, cirugía mayor 18.1%, cirrosis hepática 16.7%.
3. La cardiopatía aguda/crónica, uropatía aguda/crónica y el uso de medios de contraste no representaron factores de riesgo para falla renal aguda.
4. Todos los pacientes con sepsis/shock séptico presentaron falla renal aguda, pero no se pudo demostrar diferencia significativa ya que no se encontró sepsis/shock séptico en los controles (pacientes sin falla renal aguda).
5. Los factores asociados que se presentaron con mayor frecuencia en los casos fueron: fármacos nefrotóxicos (73.5%) y las infecciones agudas (56.3%). Ambos potencialmente reversibles. De tal forma que el ajuste de los medicamentos según función renal y el manejo clínico óptimo de los procesos infecciosos resultaría en un sustancial descenso de FRA.
6. El análisis multivariado demostró que factores que más predicen la FRA son: deshidratación, cirrosis, diabetes mellitus, hipertensión arterial, cáncer y cirugía mayor.
7. En cuanto a los casos la mayoría de los participantes (75.7%) tenía más de 65 años, el 80.6% se encontró hospitalizado en áreas clínicas, el estadio AKIN 1 representó el 68.8% de todos los casos, la enfermedad infecciosa aguda más común fue la respiratoria (18.8%) y muy cercana a ésta la infección del tracto urinaria (16%) y finalmente el tipo de fármaco nefrotóxico más relacionado a FRA fue el grupo de antihipertensivos (IECA, ARA II, Diuréticos) con un 47.2%.

9. RECOMENDACIONES

1. La falla renal aguda es un problema de salud mundial, independiente de su naturaleza es un predictor de eventos adversos inmediatos y a largo plazo. En este estudio se determinaron como factores asociados a su desarrollo: fármacos nefrotóxicos, enfermedad infecciosa aguda, hipertensión arterial, deshidratación, cáncer, enfermedad crítica, diabetes mellitus, cirugía mayor y cirrosis, los cuales deben ser intervenidos desde el primer nivel de salud.
2. Se ha descrito a la FRA como un síndrome clínico de diversas etiologías, con probabilidad de desarrollarse tanto en el medio hospitalario como comunitario. Es por tanto fundamental la sociabilización de los conceptos diagnósticos y por supuesto de los factores asociados a su desarrollo en todos los niveles de salud.
3. Entre los factores asociados a FRA, se describen comorbilidades comunes como hipertensión, diabetes, cirrosis y cáncer. Se recomienda el control médico periódico y vigilar la función renal de forma continua. En especial en episodios agudos en los que debe valorarse adecuadamente el efecto de fármacos habitualmente prescritos, la toxicidad de contrastes intravenosos para estudios de imagen e incluso en la preparación preoperatoria.
4. El otro grupo de factores descritos, son eventos potencialmente reversibles, como deshidratación, enfermedades infecciosas y enfermedad crítica. Es elemental que el equipo de salud reconozca a este grupo de pacientes como de riesgo para falla renal aguda, siendo importante causa de aumento en su morbi-mortalidad.
5. Se encontró una notable relación entre el uso de fármacos nefrotóxicos y la FRA, pero recalcamos la complejidad de esta asociación. Los estudios indican que la nefrotoxicidad se presenta en la combinación de ciertos fármacos, sin mostrar diferencia significativa en la monoterapia. Sumado a esto, reconocemos los beneficios obtenidos en la prescripción de estos medicamentos, por lo que sugerimos se estudie el tema por separado y a profundidad para mejor discriminación de este factor de riesgo en particular.

6. La toxicidad renal inducida por contrastes intravenosos se ha descrito y apoyado en varios ensayos. En el presente estudio no encontramos una relación significativa, pero señalamos que el número de pacientes estudiados con este factor fue pequeño. Proponemos se analice con mayor precisión esta asociación.
7. Recomendamos que todos los pacientes que han sido diagnosticados con falla renal aguda sean estratificados según la gravedad de esta (por escala AKIN), garantizando su abordaje clínico adecuado y su oportuna derivación a un servicio de mayor complejidad según los requerimientos individuales.
8. La falla renal aguda es un problema aún sub-diagnosticado y un significativo factor promotor de enfermedad renal crónica, por lo que sugerimos la coordinación de programas preventivos desde la Atención Primaria de salud, por ser los primeros en estar en contacto con el paciente de riesgo.
9. Consideramos necesario promover el desarrollo y validación de herramientas/ escalas de riesgo aplicables a la población ecuatoriana.

**10. ANEXOS:****10.1 FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
POSGRADO DE MEDICINA INTERNA**

FORMULARIO PARA INVESTIGAR: FACTORES ASOCIADOS A FALLA RENAL AGUDA EN PACIENTES ≥ 40 AÑOS INGRESADOS EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA.

Formulario #:.....

1. CASO:				CONTROL:	
2. Historia clínica:					
3. Edad:					
4. Sexo:					
5. Residencia:		Urbana:			Rural:
6. Instrucción	Ninguno:	Primaria	Secundaria:		Superior:
7. Origen étnico	Mestizo:		Indígena:		Otro:
8. AREA HOSPITALIZACIÓN:					
9. TIEMPO DE DIAGNOSTICO		INGRESO:			HOSPITALIZACION:
10. IFG \geq 75ml/min/m² SC	SI:	Creatinina Basal:			AKIN 1
	NO:	Creatinina Actual:			2
					3

11. Enfermedad infecciosa aguda:	Si:					No:
	Gastrointestinal	Urinaria	Respiratoria	Piel y Tejidos Blandos	Otros	
12. Deshidratación moderada/grave:	Si:					No:
13. Shock:	Si:					No:
14. Enfermedad crítica:	APACHE II ≥ 15 :					APACHE II < 15
15. Cirrosis hepática:	Si:					No:
16. Cardiopatía:	Si:					No:
17. Diabetes Mellitus:	Si:					No:
18. Hipertensión arterial:	Si:					No:
19. Cáncer:	Si:					No:
20. Uropatía obstructiva:	Si:					No:
21. Cirugía mayor:	Si:					No:
22. Nefrotóxicos exógenos:	Si:					No:
	1.ANTIINFLAMATORIOS (AINES, Inhibidores COX-2): 2.ANTIMICROBIANOS (Aminoglucósidos, betalactámicos, vancomina, Antiretrovirales, Anfotericina B, Aciclovir) 3.ANTIHIPERTENSIVOS (IECAS, Diuréticos, ARA II) 4.QUIMIOTERAPEUTICOS-INMUNOSUPRESORES:(ciclosporina, Platinos, Bevacizumab, Gemcitabina):					



23. Medios contrastados	Si:	No:
--------------------------------	------------	------------

10.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO:



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
POSGRADO DE MEDICINA INTERNA
FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación: **FACTORES ASOCIADOS A FALLA RENAL AGUDA EN PACIENTES ≥ 40 AÑOS INGRESADOS EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA. CUENCA 2017.**

Nombre del investigador: Md. Karla Tamara Rivera Arévalo.

Datos del investigador: k_tyta.007@hotmail.com Teléfono: 0983025964

Yo, Karla Tamara Rivera Arévalo, estudiante del posgrado de Medicina Interna, le invito a usted a participar en un estudio de investigación sobre Factores asociados a falla renal aguda en pacientes mayores 40 años ingresados en el Hospital José Carrasco Arteaga. Cuenca 2017.

INTRODUCCION: la falla renal aguda (FRA), anteriormente llamada insuficiencia renal aguda, es un problema común, afecta cerca del 18% de todos los pacientes hospitalizados, aumentando tanto la morbilidad como los costos de la atención médica. Se debe reconocer que la FRA es un problema de relevancia mundial cuya incidencia real ha sido difícil de estimar debido a múltiples factores, como los casos sub-diagnosticados o no reportados, además de las diferencias interregionales o las diferencias en el uso de criterios para el diagnóstico.

En este documento incluye un resumen del propósito de la investigación, usted puede hacer todas las preguntas que desee para entender su participación y despejar dudas, tomándose el tiempo necesario para decidir si participa o no del mismo.

OBJETIVO DEL ESTUDIO: Determinar los factores asociados a Falla Renal Aguda en los pacientes mayores de 40 años ingresados en las áreas clínicas y quirúrgicas del Hospital José Carrasco Arteaga, entre enero y diciembre de 2017.

PROCEDEMIENTO: los datos requeridos para el estudio se obtendrán mediante una entrevista dirigida y utilizando un formulario estructurado aplicado al paciente con una duración aproximada de 10 minutos, así como exámenes de laboratorio que incluyan creatinina sérica para valorar el estado de la función renal.

RIESGOS Y BENEFICIOS: en relación a los riesgos del estudio son mínimos; relacionados con los exámenes complementarios, se requiere de una punción venosa para obtener la muestra sanguínea, los síntomas asociados como dolor, sensación de picadura y la posibilidad de formarse una leve acumulación de sangre en el sitio pueden desaparecer tempranamente. Los beneficios para el paciente incluyen una estratificación del riesgo de FRA y su reconocimiento temprano de estar presente y con esto una considerable eficacia en el abordaje clínico con la instauración inmediata del tratamiento.

CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACION: se mantendrá la privacidad de la información proporcionada en todo momento, por lo que se aplicarán medidas necesarias para que nadie conozca la identidad del participante ni sus datos personales, su nombre se reemplazará con un código (número de historia clínica) y no será mencionado en reportes ni publicaciones.

DERECHOS DEL PARTICIPANTE: el participante posee autonomía necesaria para decidir si acepta o no participar en este estudio, en caso de haber aceptado puede retirarse cuando lo desee sin que su decisión afecte los beneficios de los que goza, es importante anotar que la investigación no representará ningún costo para el paciente, ni tampoco se dará ninguna remuneración por su participación en el mismo.

CONSENTIMIENTO INFORMADO: comprendo sobre mi participación en este estudio, certifico que he sido informado(a) con la claridad y en un lenguaje sencillo sobre los riesgos y beneficios del estudio, todas mis dudas fueron respondidas, me permitieron contar con el tiempo suficiente para tomar mi



decisión y me entregaron una copia de este consentimiento informado. Actúo consciente, libre y voluntariamente para dar mi consentimiento de contribuir en este estudio, siendo conocedor (a) de la autonomía que poseo de retirarme cuando lo estime conveniente y conociendo que se respetara la confiabilidad de la información por mi suministrada.

.....

Firma del paciente/familiar

.....

Fecha

Nombre del investigador que obtiene el consentimiento informado:

.....

.....

.....

Firma del investigador

Fecha



10.3 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES EJECUTADO

ACTIVIDADES	TIEMPO EN MESES																										
	2016										2017												2018				
	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	Cargo	
Presentación del protocolo																										Autor	
Elaboración marco teórico																										Autor	
Revisión instrumentos																										Autor	
Recolección de datos																										Autor	
Tabulación de datos																										Autor	
Elaboración del informe																										Autor	
Presentación del informe																										Autor	

10.4 RECURSOS

Recursos humanos:

- Autora: Karla Tamara Rivera Arévalo
- Directora: Dra. Catalina Rivera
- Asesor: Dr. Jaime Morales San Martín

Recursos Materiales:

- Computadora portátil e impresora
- Programas estadísticos SPSS 23 y EPIDAT 3.1
- Memoria USB
- Acceso a internet
- Materiales de oficina: hojas tamaño A4 cantidad 1800, Libretas de apuntes 2, bolígrafos color azul 7, perforadora 1, grapadora 1, carpetas de cartón 10, correctores 3, resaltadores 5, impresora.

10.5 PRESUPUESTO

En la siguiente tabla se precisa el presupuesto utilizado en el proyecto:

No.	RECURSOS	VALOR UNITARIO	VALOR TOTAL
1	Útiles de escritorio	\$50.00	\$50
2	Movilización	\$5.00	\$75
3	200 horas Internet	\$0.50	\$70
4	1500 Copias	\$0.05	\$75
5	200 Transcripción de Textos	\$0.40	\$80
6	Impresora	\$ 90	\$90
7	Exámenes laboratorio	\$16	\$4608
8	Imprevistos		\$30
TOTAL			\$5079

10.6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wonnacott A, Meran S, Amphlett B, Talabani B, Phillips A. Epidemiology and outcomes in community-acquired versus hospital-acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(6):1007-14.
2. Lewington A, Cerdá J, Mehta R. Raising awareness of acute kidney injury: a global perspective of a silent killer. *Kidney Int*. 2013;84(3):457-67.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*. 2012;2(Suppl):1-138.
4. Wang H, Muntner P, Chertow G, Warnock DG. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients. *Am J Nephrol*. 2012;35(4):349-355.
5. Ronco C, Ricci Z, De Backer D, Kellum J, Taccone F, Joannidis M, et al. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus. *Critical Care*. 2015;19(146):1-11.
6. Parr SK, Siew ED. Delayed Consequences of Acute Kidney Injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016;23(3):186-94.
7. Venkatachalam M, Weinberg J, Bidani A. Failed Tubule Recovery, AKI-CKD Transition, and Kidney Disease Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):1765-1776.
8. Ponce D, Bitencourt D, Ribeiro G, De Arrunda L, Balbi A. Long-term outcome of severe acute kidney injury survivors followed by nephrologists in a developing country. *Nephrology*. 2016;21(4):327-334.
9. Rewa O and Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(4):193-207.
10. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerdá J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1482-93.
11. Bedford M, Stevens P, Wheeler T, Farmer C. What is the real impact of acute kidney injury?. *BMC Nephrology*. 2014;15(95):1-9.

12. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, De Maeseneer J, Endre Z, Kellum J, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern. *Lancet*. 2013;382(9887):170-9.
13. Mehta R, Cerdá J, Burdmann E, Tonelli M, García-García G, Jha V, et al. International Society of Nephrology's Oby25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385(9987):2616-2643.
14. Lombardia F, Varelab C, Martinez R, Grelonib G, Girardd V, Diez GR. Lesión renal aguda en Latinoamérica en la era del big data. *Nefrología (Madr.)*. 2017;37(5): 461-464.
15. Grupo de Trabajo de IRA. Terapia de reemplazo renal en la IRA: Recomendaciones. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Nefrología; 2016.
16. NICE. Acute kidney injury: prevention, detection and management. Reino Unido: National Institute for Health and Care Excellence; 2013.
17. Stewart J, Smith N, Kelly K, Mason M. Adding insult to injury: a review of the care of patients who died in hospital with a primary diagnosis of acute kidney injury (acute renal failure) 2009. A report by the National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. www.ncepod.org.uk/2009report1/Downloads/AKI_report.pdf
18. Lombardi R, Rosa-Diez G, Ferreiro A, Greloni G, Yu L, Younes M, et al. Acute kidney injury in Latin America: a view on renal replacement therapy resources. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(7):1369-76.
19. Briones JC, Díaz de León MA, Loiseau H, Briones CG. Una nueva prueba de función renal. *Medicina crítica y terapia intensiva*. 2010;XXIV(1).
20. Kellum JA. Diagnostic Criteria for Acute Kidney Injury: Present and Future. *Crit Care Clin*. 2015;31(4):621-32.
21. Arrebola M, Ríos Carrasco JD. NUEVOS BIOMARCADORES DE INSUFICIENCIA RENAL AGUDA. *Ed Cont Lab Clín*. 2013;16:41-55.

22. Seijas M, Baccino C, Nin N, Lorente JA. Definición y biomarcadores de daño renal agudo: nuevas perspectivas. *Med Intensiva*. 2014;38(6):376-385.
23. Murray P, Mehta RL, Shaw A, Ronco C, Endre Z, Kellum J, et al. Current Use of Biomarkers in Acute Kidney Injury: Report and Summary of Recommendations from the 10th Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Kidney Int*. 2014;85(3):513-521.
24. Anathhanam S, Lewington AJP. Acute kidney injury. *J R Coll Physicians Edinb*. 2013;43:323-9.
25. Díaz M, Briones J, Carillo R, Moreno A, Pérez A. Insuficiencia renal aguda (IRA) clasificación, fisiopatología, histopatología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento una versión lógica. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2017;40(4):280-287.
26. Ocampo L, Musso CG. Nefropatía Obstructiva. Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial. Buenos Aires; 2017.
27. Schmitt R, Melk A. Molecular mechanisms of renal aging. *Kidney International*. 2017;92(3):569–579.
28. Roberts G, Phillips D, McCarthy R, Bolusani H, Mizen P, Hassan M, et al. Acute kidney injury risk assessment at the hospital front door: what is the best measure of risk?. *Clin Kidney J*. 2015;8(6):673-680.
29. Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, Trietley GS, Handler SM, Kellum JA. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *Kidney Dis Am J*. 2015;65(6):860-9.
30. Gómez H, Ince C, DeBacker D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014;41(1):3-11.
31. Mehta RL, Burdmann EA, Cerdá J, Feehally J, Finkelstein F, García-García G, et al. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a

- multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2016;387(10032):2017-2025.
32. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, Yende S, Kong L, Carter M, et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int*. 2010;77(6):527-35.
33. Álvarez P, Cabrera A, Porras J. Mortalidad en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad y lesión renal aguda: estudio de cohorte retrospectivo. *Revista Nefrología Argentina*. 2017;15(3).
34. Yao HK, Omer Binan AY, Konan SD, N'Da KJ, Diopoh SP. Mortality in the elderly with acute kidney injury in an internal medicine department in Abidjan, Cote D'Ivoire. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29(2):414-421.
35. Hendrik E, Kellum J, Bellomo R, Vincent JL. Renal perfusion in sepsis: from macro- to microcirculation. *Kidney International*. 2017;91(1):45-60.
36. Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST, Pettilä V, Kaukones KM, Korhonen AM, et al. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Crit Care*. 2013;17(6).
37. Lecca JA. DAÑO RENAL AGUDO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON SEPSIS SEVERA. HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO. [Tesis para obtener el título de Médico Cirujano]. Trujillo-Perú: UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO; 2016.
38. Tejera D, Varela F, Acosta D, Figueroa S, Benencio S, Verdaguer C, et al. Epidemiología de la injuria renal aguda y enfermedad renal crónica en la unidad de cuidados intensivos. *Rev. bras. ter. intensiva*. 2017;29(4).

39. Suh SH, Kim CS, Choi JS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Acute Kidney Injury in Patients with Sepsis and Septic Shock: Risk Factors and Clinical Outcomes. *Yonsei Med J.* 2013;54(4):965-72.
40. Giraldo N, Toro J, Cadavid C, Zapata F, Jaimes F. Desempeño del APACHE II y el SAPS3. Adaptación regional en una población de pacientes críticos de Colombia. *Acta Méd. Colombiana.* 2014;39(2).
41. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1411-23.
42. Salgado G, Landa M, Masevicius D, Gianassic S, San-Román JC, Silva L, et al. Insuficiencia renal aguda según RIFLE y AKIN: estudio multicéntrico. *Medicina Intensiva.* 2014;38(5):271-277.
43. Landázuri LA. Correlación de injuria renal aguda, factores de riesgo y tiempo de estadía en pacientes hospitalizados en uci en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, periodo de enero a diciembre del 2014. [Trabajo de titulación presentado como requisito para optar por el título de médico]. Guayaquil-Ecuador: Universidad de Guayaquil; 2015.
44. Bucsics T, Krones E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2017;5(2):127-137.
45. Davenport A, Faisal M, Lamb E, Agarwal B, Jalan R. Acute kidney injury in acute-on-chronic liver failure: where does hepatorenal syndrome fit?. *Kidney International.* 2017;92(5):1058–1070.
46. Russ K, Stevens T, Singal A. Acute Kidney Injury in Patients with Cirrhosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(3):195-204.
47. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Journal of Hepatology.* 2015;62(4):968–974.

48. Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, García-Tsao G, Fallon B, Biggins SW, et al. Acute Kidney Injury in Cirrhosis: Baseline Serum Creatinine Predicts Patient Outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(7):1103-1110.
49. Castro D, Hernández M, Zamora L, Santamaría T, López MA. Asociación de insuficiencia renal aguda con mortalidad y complicaciones en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática. *Med Int Méx.* 2017;33(1):41-47.
50. Bıyık M, Ataseven H, Bıyık Z, Asil M, Çifçi S, Sayın S, et al. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) criteria as a predictor of hospital mortality in cirrhotic patients. *Turk J Gastroenterol.* 2016;27(2):173-9.
51. Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut.* 2013;62(1):131-7.
52. Zubieta-Rodríguez R, Gómez-Correa J, Rodríguez-Amaya R, Ariza-Mejía K, Toloza-Cuta N. Mortalidad hospitalaria en pacientes cirróticos en un hospital de tercer nivel. *Revista de Gastroenterología de México.* 2017;82(3):203-209.
53. Núñez J, Miñana G, Santas E and Gonzáles Bertomeu. Cardiorenal Syndrome in Acute Heart Failure: Revisiting Paradigms. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68(5):426-35.
54. Damman K, Valente MA, Voors AA, O'Connor CM, Veldhuisen DJ, Hillege HL. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J.* 2014;35(7):455-69.
55. Meza CM, Dehesa E. Factores asociados con lesión renal aguda en pacientes hospitalizados con diagnóstico de insuficiencia cardíaca agudizada. *Med Int Méx.* 2018;34(1):19-28.
56. Warren J, Mehran R, Baber U, Xu K, Giacoppo D, Gersh BJ, et al. Incidence and impact of acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes treated with coronary artery bypass grafting: Insights from the Harmonizing Outcomes With Revascularization and

- Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) and Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trials. *Am Heart J*. 2016;171(1):40-7.
57. Kramer R, Herron C, Groom R, Brown C. Acute Kidney Injury Subsequent to Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol*. 2015;47(1):16-28.
58. Girman CJ, Kou TD, Brodovicz K, Alexander CM, O'Neill EA, Engel S, et al. Risk of acute renal failure in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2012;29(5):614-21.
59. Goh KW, Goh BL, Ibrahim FH, Lim CT, Fadhline NZ, Arif M, et al. Does Diabetes Mellitus influence the incidence and outcome of Acute Kidney Injury in patients undergoing cardiac surgery. *Kidney Int. Reports*. 2017;2(4):S12-S13.
60. Eswarappa M, Gireesh MS, Ravi V, Kumar D, Dev G. Spectrum of acute kidney injury in critically ill patients: A single center study from South India. *Indian J Nephrol*. 2014;24(5):280-285.
61. Chávez MN. Características clínico-epidemiológicas de la Injuria Renal Aguda en pacientes del departamento de medicina del hospital regional docente de Trujillo. [Tesis para optar el grado de bachiller de medicina]. Trujillo-Perú: UNIVERSIDAD NACIONAL DE TRUJILLO; 2013.
62. Rosner M, Perazella M. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1770-80.
63. Hassan I, Perazella M. Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Reports*. 2017;2(4):504-514.
64. Kemlin D, Biard L, Kerhuel L, Zafrani L, Venot M, Teixeira L, Schlemmer B, Azoulay E, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with solid tumours. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;1(8).
65. Liu JQ, Cai GY, Liang S, Wang WL, Wang SY, Zhu FL, et al. Characteristics of and risk factors for death in elderly patients with acute kidney injury: a multicentre retrospective study in China. *Postgrad Med J*. 2018;94(1111):249-253.

66. Christiansen CF, Johansen MB, Langeberg WJ, Fryzek JP, Sørensen HT. Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med.* 2011;22(4):399-406.
67. Salahudeen A, Doshi S, Pawar T, Nowshad G, Lahoti A, Shah P. Incidence Rate, Clinical Correlates, and Outcomes of AKI in Patients Admitted to a Comprehensive Cancer Center. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:347-354.
68. James M, Dixon E, Roberts D, Barry R, Balint C, Bharwani A, et al. Improving prevention, early recognition and management of acute kidney injury after major surgery: results of a planning meeting with multidisciplinary stakeholders. *Can J Kidney Health Dis.* 2014;1(20).
69. Hobson Ch, Ruchi R, Bihorac A. Perioperative Acute Kidney Injury: Risk Factors and Predictive Strategies. *Crit Care Clin.* 2017;33(2):379-396.
70. Bihorac A, Brennan M, Ozrazgat-Baslanti T, Bozorgmehri S, Efron PA, Moore FA, et al. National surgical quality improvement program underestimates the risk associated with mild and moderate postoperative acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2013;41(11):2570-83.
71. Ozrazgat-Baslanti T, Thottakkara P, Huber M, Berg K, Gravenstein N, Tighe P, et al. Acute and Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Mortality After Major Surgery. *Ann Surg.* 2016;264(6):987-996.
72. Huber M, Ozrazgat-Baslanti T, Thottakkara P, Scali S, Bihorac A, Hobson C. Cardiovascular-Specific Mortality and Kidney Disease in Patients Undergoing Vascular Surgery. *JAMA Surg.* 2016;151(5):441-50.
73. Guerrero AF, Camacho J, Sandoval NF, Umaña JP, Obando CE, Carreño M. Factores asociados a insuficiencia renal postoperatoria en cirugía de revascularización miocárdica. *Rev Colomb Cardiol.* 2016;23(3):230-236.

74. Toyonaga Y, Kikura M. Hyperchloremic acidosis is associated with acute kidney injury after abdominal surgery. *Nephrology*. 2016;22(9).
75. Shahrbafe FG, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev*. 2015;4(3):57-60.
76. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, Murray PT, Macedo E, Cerda J, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int*. 2015;88(2):226-34.
77. Moledina DG, Perazella MA. Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2046-2049.
78. Leonard Ch, Freeman C, Newcomb C, Reese P, Herlim M, Bilker W, et al. Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012;21(11).
79. Liu Y, Yin Y, Liu X, Yao JH, Li LX, Chen JH, et al. Retrospective Analysis of Vancomycin Nephrotoxicity in Elderly Chinese Patients. *Pharmacology*. 2015;95(5-6):279-284.
80. Bird S, Etminan M, Brophy J, Hartzema AG, Delaner JA. Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. *CMAJ*. 2013;185(10):475-82.
81. Tomlinson LA, Abel GA, Chaudhry AN, Tomson CR, Wilkinson IB, Roland MO, et al. ACE Inhibitor and Angiotensin Receptor-II Antagonist Prescribing and Hospital Admissions with Acute Kidney Injury: A Longitudinal Ecological Study. *PLoS ONE*. 2013;8(112):e78465.
82. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(2):186-93.
83. Jelinek MJ, Lee SM, Wyche Okpareke A, Wing C, Koyner JL, Murray PT, et al. Predicting Acute Renal Injury in Cancer Patients Receiving

Cisplatin Using Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C. Clin Transl Sci. 2018;00:1-8.

84. García RM, Cols M, Chevarria JL, García R, Carreras M, Lisbona JM, et al. Fracaso renal agudo secundario a combinación de inhibidores del sistema renina-angiotensina, diuréticos y AINES. "La Triple Whammy". Nefrología. 2015;35(2):197-206.
85. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. BMJ. 2013;8(346).
86. Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, Poutrain JC, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. Fundam Clin Pharmacol. 2014;28(2):230-5.
87. Rutter C, Burgess D, Talbert J, Burgess D. Acute kidney injury in patients treated with vancomycin and piperacillin-tazobactam: A retrospective cohort analysis. J. Hosp. Med. 2017;12(2):77-82.
88. Ferreira Morales JL. Contrast-induced nephropathy. Nefrología Latinoamericana. 2017;14(2):69-78.
89. Gómez H, De Arriba C, Buldain M, Arraiza M. Nefrotoxicidad por contrastes yodados en estudios de tomografía computarizada a pacientes ambulatorios diabéticos en tratamiento con metformina. Anales Sis San Navarra. 2013;36(2).
90. Pérez S, Miranda T, Gasca K, Guerra M, Elizondo H. Nefropatía inducida por medio de contraste en angiografías coronarias. Rev. Mex. Cardiol. 2016;27(2):64-70.
91. Mogrovejo P. Prevalencia de Falla Renal Aguda en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Universitario del Río. 2011-2012.



UNIVERSIDAD DE CUENCA

[Trabajo de Graduación Previo a la Obtención del Título de Médico].
Cuenca-Ecuador: UNIVERSIDAD DEL AZUAY; 2014.